

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφাবιρένζης, 200 mg εμτρισιταμπίνης και 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (ως ηλεκτρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τα δισκία είναι χρώματος ανοικτού πορτοκαλί-ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα. Διαστάσεις δισκίου: 20 mm x 11 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka είναι ένας συνδυασμός σταθερής δόσης εφাবιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ενδείκνυται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με ιολογική καταστολή με επίπεδα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml υπό την τρέχουσα συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή τους για περισσότερο από τρεις μήνες. Οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν παρουσιάσει ιολογική αποτυχία σε καμία προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή και πρέπει να είναι γνωστό ότι δεν φέρουν στελέχη ιών με μεταλλάξεις που προκαλούν σημαντική αντοχή σε οποιοδήποτε από τα τρία συστατικά που περιέχονται στο Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πριν από την έναρξη του πρώτου τους αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η απόδειξη του θεραπευτικού οφέλους των εφাবιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης βασίζεται κυρίως σε δεδομένα 48 εβδομάδων από μία κλινική μελέτη στην οποία ασθενείς με σταθερή ιολογική καταστολή υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή μετέβησαν σε εφাবιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με εφাবιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προγενέστερα σε ισχυρή θεραπεία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν το συνδυασμό εφাবιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και άλλων αντιρετροϊκών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από γιατρό με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka είναι ένα δισκίο

λαμβανόμενο από στόματος μία φορά ημερησίως.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka εντός 12 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει έμετο εντός 1 ώρας από τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει έμετο σε περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

Συνιστάται το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka να λαμβάνεται με άδειο στομάχι καθώς η τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα στην εφαιβιρένζη όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα, συνιστάται χορήγηση πριν την κατάκλιση (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναμένεται ότι η έκθεση στην τενοφοβίρη (AUC) θα είναι περίπου κατά 30% χαμηλότερη μετά από χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε άδειο στομάχι σε σύγκριση με το μεμονωμένο συστατικό δισοπροξιλική τενοφοβίρη όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα της μείωσης στη φαρμακοκινητική έκθεση. Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς, η κλινική σημασία αυτής της μείωσης μπορεί να αναμένεται ότι θα είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν ενδείκνυται οριστική διακοπή της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη ή όταν απαιτείται τροποποίηση της δόσης, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Σε περίπτωση οριστικής διακοπής της αγωγής με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μακρά ημίσεια ζωή της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 5.2) και η μακρά ενδοκυττάρια ημίσεια ζωή της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης. Λόγω της διακύμανσης αυτών των παραμέτρων μεταξύ των ασθενών και των προβληματισμών σχετικά με την ανάπτυξη αντοχής, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του HIV, λαμβανομένου επίσης υπόψη και του λόγου για την οριστική παύση της θεραπείας.

Ρύθμιση της δόσης: Εάν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη συγχωρηγούνται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης ποσότητας εφαιβιρένζης 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται ρύθμιση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο

συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Κατηγορίας A) μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με τη συνήθη συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Εάν διακοπεί οριστικά η χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και από τον ιό HBV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, μία φορά ημερησίως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT, Κατηγορία Γ) (βλ. παράγραφο 5.2).

Συγχορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (για παράδειγμα, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργονοβίνη). Η εφαιβιρένζη ανταγωνίζεται για το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του μεταβολισμού και την πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών (για παράδειγμα, καρδιακές αρρυθμίες, παρατεταμένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη λόγω των αναμενόμενων σημαντικών μειώσεων στις συγκεντρώσεις της ελμπασβίρης και της γκραζοπρεβίρης στο πλάσμα. Αυτή η επίδραση οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4 ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) από την εφαιβιρένζη και ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης των ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με βορικοναζόλη. Η εφαιβιρένζη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα ενώ η βορικοναζόλη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα. Δεδομένου ότι οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαιβιρένζης δεν δύναται να μεταβληθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5).

Χορήγηση σε ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι

- παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (προαρρυθμικά).

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά τάξεων IA και III,
- νευροληπτικούς, αντικαταθλιπτικούς παράγοντες,
- ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων των ακόλουθων τάξεων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, αντιμυκητιασικούς παράγοντες της σειράς ιμιδαζόλης και τριαζόλης,
- ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη),
- σισαπρίδη,
- φλεκαϊνίδη,
- ορισμένα ανθελονοσιακά,
- μεθαδόνη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ως σταθερός συνδυασμός, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχορηγούνται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα ίδια δραστικά συστατικά, εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχορηγούνται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εφαιβιρένζη εκτός εάν χρειάζεται για ρύθμιση της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιότητας με την εμτρισιταμπίνη, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχορηγούνται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχορηγούνται με διπιβαλική αδεφοβίρη ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και διδανოსίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρα.

Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης δεν συνιστάται καθώς οι συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης και της βοξилаπρεβίρης στο πλάσμα αναμένεται να μειωθούν μετά από συγχορήγηση με εφαιβιρένζη, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση των σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή των σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Η συγχορήγηση εκχυλισμάτων Ginkgo biloba δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση από αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεάσης (PI)

Τα υφιστάμενα διαθέσιμα δεδομένα δεικνύουν ότι σε ασθενείς που ακολουθούν αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεάσης (PI) υπάρχει τάση η μετάβαση σε εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη να οδηγήσει σε μείωση της απόκρισης στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αυξήσεις

τού ιικού φορτίου και για ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς το προφίλ ασφαλείας της εφαιβιρένζης διαφέρει από αυτό των αναστολέων πρωτεάσης.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη ή κάποια άλλη αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να εξακολουθούν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και συνεπώς πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους συσχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Επίδραση τροφής

Η χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη να λαμβάνονται με άδειο στομάχι, κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση.

Ηπατική νόσος

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2). Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστώνται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Επειδή η εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα CYP, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαιβιρένζη, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτά χρονικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου ή επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού πάνω από 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, το θεραπευτικό όφελος της συνέχισης της αγωγής με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να αντισταθμίζεται έναντι των δυνητικών κινδύνων σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή ή η οριστική παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

Ηπατικά συμβάντα

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια έγιναν επίσης σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ηπατικών ενζύμων σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως προϋπάρχουσας ηπατικής δυσλειτουργίας ή άλλων παραγόντων κινδύνου.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) ή C (HCV)

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν CART διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι γιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας του HIV για τη βέλτιστη διαχείριση της HIV λοίμωξης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HBV.

Σε περίπτωση συγχωρήγησης αντιρετροϊκής αγωγής για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε επίσης στη σχετική με τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όσον αφορά στη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν έχουν μελετηθεί. Η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη μεμονωμένα και σε συνδυασμό έχουν επιδείξει δράση κατά του ιού HBV σε μελέτες φαρμακοδυναμικής (βλ. παράγραφο 5.1). Η περιορισμένη κλινική εμπειρία υποδηλώνει ότι η εμτρισιταμπίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη εμφανίζουν δράση κατά του ιού HBV όταν χρησιμοποιούνται ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης. Η οριστική διακοπή της αγωγής με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV και HBV που σταματούν την αγωγή με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να παρακολουθούνται στενά τόσο με κλινικό όσο και με εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον τέσσερις μήνες μετά την παύση της θεραπείας με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η επανέναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται παύση της θεραπείας καθώς η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Παράταση QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του QTc με τη χρήση εφαιβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Για ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes) ή που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστό κίνδυνο για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, να εξετάζεται η χορήγηση εναλλακτικών σκευασμάτων του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζης. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν η πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Έχουν επίσης υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραληρητική ιδέα, συμπεριφορά τύπου ψύχωσης και κατατονία. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες έτσι ώστε, όταν εμφανίσουν συμπτώματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή ιδεασμό αυτοκτονίας, να επικοινωνούν με τον γιατρό τους αμέσως ώστε αυτός να εκτιμήσει την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση της εφαιβιρένζης, και αν συμβαίνει αυτό, να ορίζει εάν ο κίνδυνος της συνέχισης της αγωγής υπερσχύει του θεραπευτικού οφέλους (βλ. παράγραφο 4.8).

Συμπτώματα νευρικού συστήματος

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζης 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες. Ζάλη παρατηρήθηκε επίσης σε κλινικές μελέτες με εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Κεφαλαλγία έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με εμτρισιταμπίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με την εφαιβιρένζης συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της αγωγής και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορεί να βελτιωθούν με τη συνέχιση της αγωγής και δεν υποδηλώνουν τη διαδοχική έναρξη κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

Εpileπτικές κρίσεις

Σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζης παρατηρήθηκαν σπασμοί, κατά κανόνα παρουσία γνωστού

ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, όπως φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικού προϊόντος, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν η καρβαμαζεπίνη συγχωρηγήθηκε με εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιονδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται ρύθμιση της δόσης της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η χρήση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης πρέπει να αποφεύγεται με συγχωρήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν η συγχωρήγηση του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και των νεφροτοξικών ουσιών (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φουσεμίνη, γκανκυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη, ιντερλευκίνη-2) είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε εβδομαδιαία βάση (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη συγχωρηγούνται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφοραιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη όπως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρου ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας ή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Εάν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 50 ml/min σε οποιονδήποτε ασθενή που λαμβάνει εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Εφόσον οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού και το μεσοδιάστημα δοσολογίας των μεμονωμένων συστατικών δεν μπορεί να αλλάξει, η θεραπεία με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη θα πρέπει επίσης να εξετάζεται στην περίπτωση προϊούσας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία. Όταν ενδείκνυται η οριστική παύση της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη ή όταν απαιτείται τροποποίηση της δόσης, διατίθενται ξεχωριστά σκευάσματα εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

Επιδράσεις στα οστά

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη (GS-99-903) διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν η δισοπροξιλική τενοφοβίρη με τη σταβουδίνη χορηγούμενες σε συνδυασμό με

λαμβιβουδίνη και εφαιβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της μελέτης ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη την εβδομάδα 144. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την εβδομάδα 96. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά σημαντικές οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων αυτής της μελέτης.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Συνολικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Οστικές διαταραχές όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα, μπορεί να σχετίζονται με επαγόμενη από τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ).

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη γνωμάτευση.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχει αναφερθεί ήπιο έως μετρίου βαθμού εξάνθημα με τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Το εξάνθημα που σχετίζεται με το συστατικό εφαιβιρένζη συνήθως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντισταμινικά και/ή κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανεκτικότητα και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα με σχηματισμό φλυκταινών, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Πρέπει να σταματά η χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα με σχηματισμό φλυκταινών, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Η εμπειρία με χρήση εφαιβιρένζης σε ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) είναι περιορισμένη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε ασθενείς που παρουσίασαν μια απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενόσω λάμβαναν NNRTI.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, τη διδανοσίνη και τη ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Τα συμβάματα αυτά συχνά ήταν παροδικά. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπέρτονια, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που φέρουν μεταλλάξεις

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που φέρουν τη μετάλλαξη K65R, M184V/I ή K103N (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

Ηλικιωμένοι

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.2).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς ο συνδυασμός εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν αναγνωρισθεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτές τις ουσίες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ως σταθερός συνδυασμός, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα συστατικά, εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με προϊόντα που περιέχουν εφαιβιρένζη εκτός εάν χρειάζεται για ρύθμιση της δόσης π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιότητας με την εμτρισιταμπίνη, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη. Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με διπιβαλική αδεφοβίρη ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Η εφαιβιρένζη είναι *in vivo* επαγωγέας των CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ουσίες που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηγούνται μαζί με εφαιβιρένζη. Η εφαιβιρένζη μπορεί να είναι επαγωγέας των CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο, αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και το καθαρό αποτέλεσμα της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφές (βλ. παράγραφο 5.2).

Η έκθεση στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί όταν χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα ριτοναβίρη) ή τροφές (για παράδειγμα χυμός γκρέϊπφρουτ) που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 ή του CYP2B6. Ουσίες ή φυτικά σκευάσματα (για παράδειγμα εκχυλίσματα Ginkgo biloba και St. John's wort) που επάγουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να προκαλέσουν μειωμένες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα. Η συγχωρήγηση του St. John's wort αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχωρήγηση εκχυλισμάτων Ginkgo biloba δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

In vitro και κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι το ενδεχόμενο των διαμεσολαβούμενων από το CYP αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό.

Δοκιμασίες ελέγχου αλληλεπίδρασης με κανναβινοειδή

Η εφαιβιρένζη δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων για κανναβινοειδή με ορισμένες δοκιμασίες διαλογής σε άτομα που δεν είχαν λοίμωξη και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έλαβαν εφαιβιρένζη. Συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις δοκιμασία επιβεβαίωσης μέσω μιας πιο ειδικής μεθόδου, όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας.

Αντενδείξεις συγχωρήγησης

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), καθώς η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.3).

Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη αντενδείκνυται καθώς ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στις ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

Βορικοναζόλη

Η συγχωρήγηση σταθερών δόσεων εφαιβιρένζης και βορικοναζόλης αντενδείκνυται. Δεδομένου ότι οι

εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαιβιρένζης δεν μπορεί να μεταβληθεί, συνεπώς, η βορικοναζόλη και οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

St. John's wort (Hypericum perforatum)

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν όταν συγχωρηγείται με St. John's wort, λόγω της επαγωγής των μεταβολικών ενζύμων της δραστικής ουσίας και/ή των πρωτεϊνών μεταφοράς από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να σταματήσει το St. John's wort, πρέπει να ελεγχθούν τα επίπεδα του ιού και εάν είναι δυνατόν και τα επίπεδα της εφαιβιρένζης. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης μπορεί να αυξηθούν όταν σταματήσει η λήψη του St. John's wort. Η επαγωγική δράση του St. John's wort μπορεί να διατηρηθεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Μεταμιζόλη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης με μεταμιζόλη, η οποία είναι επαγωγέας των μεταβολικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των CYP2B6 και CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει μείωση στις συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα, με πιθανή μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μεταμιζόλης και εφαιβιρένζης, η κλινική ανταπόκριση ή/και τα επίπεδα του φαρμάκου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Φαρμακευτικά προϊόντα παράτασης του διαστήματος QT

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη αντενδείκνυνται με την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), όπως είναι: τα αντιαρρυθμικά των τάξεων ΙΑ και ΙΙΙ, οι νευροληπτικοί και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων των ακόλουθων τάξεων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, αντιμυκητιασικοί παράγοντες της σειράς ιμιδαζόλης και τριαζόλης, ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σισαπρίδη, φλεκαϊνίνη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενη συγχωρήγηση

Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τις αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Συνεπώς, η συγχωρήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

Διδανοσίνη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη και σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης και σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται από τη νεφρική οδό

Καθώς η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη αποβάλλονται κυρίως μέσω των νεφρών, η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται ως προς την ενεργή σωληναριακή απέκκριση (π.χ. σιδοφοβίρη) ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της εμτρισιταμπίνης, της τενοφοβίρης και/ή των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται με συγχωρήγηση ή

πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, τις αμινογλυκοσίδες, την αμφοτερικίνη B, τη φοσκαρνέτη, τη γκανσικλοβίρη, την πενταμιδίνη, τη βανκομυκίνη, τη σιδοφοβίρη ή την ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Πραζικουαντέλη

Η ταυτόχρονη χρήση με πραζικουαντέλη δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της πραζικουαντέλης στο πλάσμα, με κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας λόγω αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού από την εφαιβιρένζη. Σε περίπτωση που απαιτείται ο συνδυασμός, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης δόσης πραζικουαντέλης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.», μία φορά ημερησίως ως «q.d.» και μία φορά κάθε 8 ώρες ως «q8h»). Εάν είναι διαθέσιμα, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% δίνονται εντός παρενθέσεων.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα δραστικών ουσιών Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης (εφαιβιρένζη 600 mg, εμτρισιταμπίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντικά κατά του HIV		
Αναστολείς πρωτεάσης		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης με τενοφοβίρη οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη. Υψηλότερες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης θα μπορούσαν να ενισχύσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Η συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης δεν συνιστάται.

Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% έως ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% έως ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% έως ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 έως ↑ 49) (επαγωγή του CYP3A4). * Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg q.d. το βράδυ χωρίς εφραβιρένζη. Αυτή η μείωση της C _{min} της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού. Η συγχορήγηση εφραβιρένζης με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις. Παρόμοια ευρήματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (επαγωγή του CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (αναστολή του CYP3A4)	Οι εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορούν να οδηγήσουν σε υποβέλτιστη C _{min} της δαρουναβίρης. Εάν οι εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί το θεραπευτικό σχήμα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να ενδείκνυται, ιδίως σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικές ουσίες.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς αποβολής, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Οι εφραβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και οι
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Βλ. σειρά ritonavir παρακάτω.

Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Παρόμοια μείωση της έκθεσης στην ινδιναβίρη παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg ινδιναβίρης q8h με εφαιβιρένζη 600 mg q.d. (επαγωγή του CYP3A4) Για τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεάσης, βλ. παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παρακάτω.	Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για την ινδιναβίρη όταν συγχορηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη. Ενώ η κλινική σημασία της μείωσης των συγκεντρώσεων της ινδιναβίρης δεν έχει προσδιοριστεί, το μέγεθος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που έχει παρατηρηθεί θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει τόσο εφαιβιρένζη, ένα συστατικό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης όσο και ινδιναβίρη.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 έως ↑ 66) Υψηλότερες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης θα μπορούσαν να ενισχύσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη όταν συγχορηγούνται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη. Η συγχορήγηση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης δεν συνιστάται.

Lopinavir/ritonavir μαλακά καψάκια ή πόσιμο διάλυμα/Efavirenz	Σημαντική μείωση της έκθεσης στη λοπιναβίρη, που απαιτεί ρύθμιση της δοσολογίας των λοπιναβίρης/ριτοναβίρης. Κατά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη και δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs), 533/133 mg λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (μαλακά καψάκια) δύο φορές ημερησίως παρατηρήθηκαν παρόμοιες συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης στο πλάσμα σε σύγκριση με τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (μαλακά καψάκια) 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφαιβιρένζη (ιστορικά δεδομένα).	
Lopinavir/ritonavir δισκία/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης: ↓ 30-40%	
(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης: παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφαιβιρένζη. Είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας των λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, όταν χορηγούνται με εφαιβιρένζη. Για τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεάσης, βλ. παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παρακάτω.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: Πρωινή AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βραδινή AUC: ↔ Πρωινή C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βραδινή C_{max}: ↔ Πρωινή C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) Βραδινή C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) (αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού που διαμεσολαβείται από το CYP) Όταν η εφαιβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα, εμφανίστηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg μία ή δύο φορές ημερησίως).	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης σε δόσεις των 600 mg και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης δεν συνιστάται. Όταν χορηγείται εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη, λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.
Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Για τη συγχορήγηση εφαιβιρένζης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεάσης, βλ. παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παραπάνω.	Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τις σακουιναβίρη/ριτοναβίρη όταν συγχορηγούνται με

Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η δισοπροξιλική τενοφοβίρη συγχωρηγήθηκε με ριτοναβίρη ενισχυμένη με σακουιναβίρη.	εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη. Η συγχωρήγηση σακουιναβίρης/ριτοναβίρης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης δεν συνιστάται. Δεν συνιστάται η χρήση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης σε συνδυασμό με τη σακουιναβίρη ως το μοναδικό αναστολέα πρωτεάσης.
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ανταγωνιστής CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62) Οι συγκεντρώσει της εφαιβιρένζης δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.	Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Οι συγκεντρώσει της τενοφοβίρης δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.	
Maraviroc/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg εφάπαξ δόση/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (επαγωγή του UGT1A1)	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η ραλτεγκραβίρη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (άγνωστος μηχανισμός αλληλεπίδρασης) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
NRTIs και NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με εφαιβιρένζη και NRTIs διαφορετικούς από τη λαμβουδίνη, τη ζιδοβουδίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεν έχουν ανευρεθεί και δεν αναμένονται, καθώς οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω διαφορετικής οδού από την εφαιβιρένζη και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς αποβολής.	Εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ της λαμβουδίνης και της εμτρισιταμπίνης, ενός συστατικού του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης, οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).
NNRTIs/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεδομένου ότι η χρήση δύο NNRTIs αποδείχθηκε μη επωφελής όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια, η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρη και ενός άλλου NNRTI δεν συνιστάται.

Didanosine/Tenofovir disoproxil	Η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και διδανοσίνης οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	Η συγχορήγηση εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης και διδανοσίνης δεν συνιστάται.
Didanosine/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Didanosine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιικά κατά της ηπατίτιδας C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gr – επίδραση στην ελμπασβίρη) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gr – επίδραση στην γκραζοπρεβίρη) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Η συγχορήγηση του συνδυασμού εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη αντενδείκνυται καθώς ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στις ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη. Η απώλεια αυτή οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις των ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης στο πλάσμα που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gr. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συνδυασμού ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης.

Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<i>Αναμένεται:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με efavirenz, ένα συστατικό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης, μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης των glecaprevir/pibrentasvir για περισσότερες πληροφορίες.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 έως ↑ 197)	Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στην τενοφ οβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφ οβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 έως ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 έως ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48) Efavirenz:	Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης και σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξιλαπρεβίρης αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης και της βοξιλαπρεβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τεν οφοβίρης με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη ή με

	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)	σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/ βοξίλαπρεβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση μόνο με τις σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη. Αναμένεται: Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C _{min} : ↔	Οι εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η σοφοσμπουβίρη μπορούν να συγχωρηγούνται χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Αντιβιοτικά		
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) 14-υδροξυμεταβολίτης κλαριθρομυκίνης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (επαγωγή του CYP3A4) Εξάνθημα παρουσιάστηκε στο 46% των εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη και που λάμβαναν εφαβιρένζη και κλαριθρομυκίνη.	Η κλινική σημασία αυτών των μεταβολών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση εναλλακτικών έναντι της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη) φαρμάκων. Άλλα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων, όπως η ερυθρομυκίνη, δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη.
Clarithromycin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Clarithromycin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιμυκοβακτηριακά		

Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (επαγωγή του CYP3A4)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αυξάνεται κατά 50% όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη. Να εξετάζετε η περίπτωση διπλασιασμού της δόσης της ριφαμπουτίνης σε θεραπευτικά σχήματα στα οποία η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή 3 φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η εξατομικευμένη ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά τη ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Rifabutin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rifabutin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6)	Όταν οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη λαμβάνονται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, μια πρόσθετη ποσότητα εφαιβιρένζης 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg εφαιβιρένζης, όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η εξατομικευμένη ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά τη ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης της ριφαμπικίνης όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη.
Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιμυκητιασικά		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση στις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης: επαγωγή του CYP3A4) Υδροξυιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας για την ιτρακοναζόλη, όταν χρησιμοποιείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.
Itraconazole/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Itraconazole/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	H συγχορήγηση ποζαконаζόλης και εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφ οβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το θεραπευτικό όφελος υπερσχύει του κινδύνου.
Posaconazole/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (επαγωγή του UDP-G)	
Posaconazole/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Posaconazole/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Voriconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazole: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού) H συγχορήγηση σταθερών δόσεων εφαιβιρένζης και βορικοναζόλης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).	Δεδομένου ότι οι εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαιβιρένζης δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και οι εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη δεν πρέπει να συγχορηγούνται.
Voriconazole/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Voriconazole/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ανθελονοσιακά		
Artemether/Lumefantrine/ Efavirenz (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία σε διάστημα 3 ημερών/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Δωδροαρτεμισινίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Εφόσον οι μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμαιθέρα, διωδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται οι εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και δισκία αρτεμαιθέρα/λουμφαντρίνης.
Artemether/Lumefantrine/ Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Artemether/Lumefantrine/ Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Atovaquone και proguanil hydrochloride/Efavirenz (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg q.d.)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C _{max} : ↔	
Atovaquone και proguanil hydrochloride/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	H συγχορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη πρέπει να αποφεύγεται.
Atovaquone και proguanil hydrochloride/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		

Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση στις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης: επαγωγή του CYP3A4, μείωση στις συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης: επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6) Η συγχορήγηση υψηλών δόσεων είτε εφαιβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης δεν έχει μελετηθεί.	Δεν μπορεί να γίνει δοσολογική σύσταση για τη χρήση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με την καρβαμαζεπίνη. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικού αντιεπιληπτικού. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά.
Carbamazepine/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Όταν οι εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη συγχωρηγούνται με ένα αντιεπιληπτικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων CYP, πρέπει να διεξάγεται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του αντιεπιληπτικού.
Carbamazepine/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φαινυτοΐνη, Φαινοβαρβιτάλη και άλλα αντιεπιληπτικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με την εφαιβιρένζη, την εμτρισιταμπίνη ή τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης, της φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντιεπιληπτικών στο πλάσμα που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP με την εφαιβιρένζη.	
Valproic acid/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.	Οι εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη και το βαλπροϊκό οξύ μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων.
Valproic acid/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Valproic acid/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις καθώς η βιγκαπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη αποβάλλονται αμετάβλητες αποκλειστικά στα ούρα και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς αποβολής με την εφαιβιρένζη.	
Vigabatrin/Emtricitabine Gabapentin/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Οι εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη και η βιγκαπατρίνη ή η γκαμπαπεντίνη μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΙΨΗΚΤΙΚΑ		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης στο πλάσμα από την εφαιβιρένζη.	Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης, όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)		

Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C _{min} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη, οι αυξήσεις της δόσης της σερτραλίνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση.
Sertraline/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η παροξετίνη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Sertraline/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Paroxetine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Paroxetine/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη και η φλουοξετίνη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Fluoxetine/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένου ότι η φλουοξετίνη έχει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με την παροξετίνη, π.χ. ισχυρή ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6, αναμένεται παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης και για το φλουοξετίνη.	
Fluoxetine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Fluoxetine/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης		
Bupropion/Efavirenz [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένης αποδέσμευσης)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (επαγωγή CYP2B6)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση βουπροπιόνης. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Bupropion/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Ανταγωνιστές των Διαύλων Ασβεστίου		

Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75) Δεσκακετυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75) N-μονοδεσμεθυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (επαγωγή του CYP3A4) Η αύξηση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της εφαιβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.	Οι ρυθμίσεις της δόσης της διλτιαζέμης όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης).
Diltiazem/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine και Nicardipine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με την εφαιβιρένζη, την εμτρισιταμίνη ή τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Όταν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με έναν ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης της συγκέντρωσης του ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα.	Οι ρυθμίσεις της δόσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου όταν συγχωρηγούνται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου).
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Αναστολείς της HMG Co-A Αναγωγής		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26) 2-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23) 4-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51) Συνολικοί δραστικοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δοσολογίας της ατορβαστατίνης, όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης).
Atorvastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Atorvastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας της πρραβαστατίνης,
Pravastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Pravastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης).
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Συνολικοί δραστικοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (επαγωγή του CYP3A4) Η συγχωρήγηση της εφαιβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές της AUC και της C _{max} για την εφαιβιρένζη.	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί ρύθμιση της δοσολογίας της σιμβαστατίνης, όταν συγχωρηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης).
Simvastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rosuvastatin/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται κατά μεγάλο μέρος αμετάβλητη μέσω των κοπράνων, συνεπώς, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφαιβιρένζη.	Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμίνη/τενοφ οβίρη και η ροσουβαστατίνη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Rosuvastatin/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Rosuvastatin/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Από στόματος χορηγούμενα: Ethinylestradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 έως ↓ 25) Norelgestromin (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64% (↓ 62 έως ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 έως ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 έως ↓ 85) Levonorgestrel (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83% (↓ 79 έως ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 έως ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού) Εφαιβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Ethinylestradiol/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Norgestimate/Ethinylestradiol/ Emlcitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ενέσιμα: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμακευτικού προϊόντος διάρκειας 3 μηνών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του MPA μεταξύ ασθενών που λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιελάμβανε εφαιβιρένζη και ασθενών που δεν λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από άλλους ερευνητές, παρότι τα επίπεδα του MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζη και DMPA παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα, γεγονός που συνάδει με καταστολή της ωορρηξίας.	Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
DMPA/Emlcitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Εμφυτεύματα: Etonogestrel/Efavirenz	Μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη μπορεί να αναμένεται (επαγωγή του CYP3A4). Έχουν υπάρξει περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αποτυχία των αντισυλληπτικών με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε εφαιβιρένζη.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Etonogestrel/Emlcitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. ↓ έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό μπορεί να αναμένεται (λόγω επαγωγής του CYP3A4). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένονται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφαιβιρένζη.	Μπορεί να χρειαστούν ρυθμίσεις της δόσης του ανοσοκατασταλτικού. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του ανοσοκατασταλτικού για τουλάχιστον 2 εβδομάδες (μέχρι την επίτευξη σταθερών συγκεντρώσεων) κατά την έναρξη ή την παύση της θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμπρισιταμπίνη/τενοφ οβίρη.
Tacrolimus/Emlcitabine/Tenofovir disoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emlcitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
ΟΠΙΟΕΙΔΗ		

Methadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (επαγωγή του CYP3A4) Σε μια μελέτη με χρήστες ενδοφλέβιων φαρμακευτικών προϊόντων με λοίμωξη HIV, η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με μεθαδόνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της μεθαδόνης στο πλάσμα και σημεία στέρησης από οπιοειδή. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μια μέση τιμή της τάξεως του 22% ώστε να κατευναστούν τα στερητικά συμπτώματα.	Η ταυτόχρονη χορήγηση με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Methadone/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Methadone/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Buprenorphine/naloxone/Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Παρά τη μείωση στην έκθεση σε βουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε στερητικά συμπτώματα. Μπορεί να μη χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχορηγείται με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη.
Buprenorphine/naloxone/Emtricitabine	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Buprenorphine/naloxone/Tenofovir disoproxil	H αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

¹ Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης.

Μελέτες που διεξήχθησαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εφαιβιρένζη χορηγήθηκε με αξιθρομυκίνη, σετιριζίνη, φουμαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, λοραζεπάμη, ζιδοβουδίνη, αντιόξινα υδροξειδίου του αργιλίου/μαγνησίου, φαμοτιδίνη ή φλουκοναζόλη. Το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων εφαιβιρένζης και άλλων αντιμυκητιασικών αζολών, όπως η κετοκοναζόλη, δεν έχει μελετηθεί.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση εμτρισιταμπίνης με σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη ή φαμισκλοβίρη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με εμτρισιταμπίνη, ή ριπαβιρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παρακάτω και παράγραφο 5.3)

Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες που λαμβάνουν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για κύηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η μηχανική αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται πάντοτε σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από στόματος χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλ. παράγραφο 4.5) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισिताμπίνη/τενοφοβίρη. Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής της εφαιβιρένζης, συνιστάται χρήση επαρκών μέτρων αντισύλληψης για 12 εβδομάδες μετά την οριστική παύση εφαιβιρένζης/εμτρισिताμπίνης/τενοφοβίρης.

Κύηση

Εφαιβιρένζη

Έχουν υπάρξει επτά αναδρομικές αναφορές ευρημάτων που συνάδουν με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελόκηλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν εφαιβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης που περιείχαν εφαιβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών που συνάδουν με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισिताμπίνη και δισοπροξλική τενοφοβίρη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση εφαιβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (διάστημα κατά το οποίο γίνεται σύγκλιση του νευρικού σωλήνα), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφαιβιρένζη.

Από τον Ιούλιο 2013, το Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκά (MKYA) έχει λάβει προοπτικές αναφορές 904 κυήσεων που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν εφαιβιρένζη και είχαν ως αποτέλεσμα 766 ζώσες γεννήσεις. Αναφέρθηκε ότι ένα παιδί είχε ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, και η συχνότητα εμφάνισης και η εικόνα άλλων γενετικών ανωμαλιών ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε θεραπευτικά σχήματα που δεν περιείχαν εφαιβιρένζη, καθώς επίσης και με εκείνες της ομάδας ελέγχου αρνητικών σε HIV. Η συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις.

Έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε έμβρυα από πιθήκους που έλαβαν εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.3).

Εμτρισिताμπίνη και δισοπροξλική τενοφοβίρη

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη δυσπλασιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενων με την εμτρισिताμπίνη και τη δισοπροξλική τενοφοβίρη. Μελέτες σε ζώα με την εμτρισिताμπίνη και τη δισοπροξλική τενοφοβίρη δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισिताμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με εφαιβιρένζη/εμτρισिताμπίνη/δισοπροξλική τενοφοβίρη.

Θηλασμός

Έχει αποδειχθεί ότι η εφαιβιρένζη, η εμτρισिताμπίνη και η τενοφοβίρη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της εφαιβιρένζης, της εμτρισिताμπίνης και της τενοφοβίρης στα νεογνίδια/βρέφη. Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς οι εφαιβιρένζη/εμτρισिताμπίνη/τενοφοβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με τις επιπτώσεις του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταμπίνης ή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια θεραπείας με εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Η εφαιβιρένζη μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της ικανότητας συγκέντρωσης και/ή υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να καθίστανται ενήμεροι ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μελετήθηκε σε 460 ασθενείς είτε ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (μελέτη AI266073) είτε ως μεμονωμένα προϊόντα συστατικών (μελέτη GS-01-934). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά συναφείς με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις προηγούμενες μελέτες των μεμονωμένων συστατικών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για έως και 48 εβδομάδες στη μελέτη AI266073 ήταν ψυχιατρικές διαταραχές (16%), διαταραχές του νευρικού συστήματος (13%) και διαταραχές του γαστρεντερικού (7%).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα, νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων σοβαρής κατάθλιψης, θανάτου από αυτοκτονία, συμπεριφοράς τύπου ψύχωσης, επιληπτικών κρίσεων), σοβαρά ηπατικά συμβάντα, παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση (ενίοτε θανατηφόρες).

Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρικής ανεπάρκειας και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της αγωγής με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B μπορεί να συσχετιστεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και των μεμονωμένων συστατικών εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή καταγράφονται στον Πίνακα 2 παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος, συχνότητα και το(α) συστατικό(ά) του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στην αγωγή θεωρούμενες δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, οι οποίες αναφέρθηκαν στη μελέτη AI266073 (πάνω από 48 εβδομάδες, n = 203) και δεν έχουν συσχετιστεί με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, περιλαμβάνουν:

Συχνές:

- ανορεξία

Όχι συχνές:

- ξηροστομία
- ασυνάρτητη ομιλία
- αυξημένη όρεξη
- μειωμένη γενετήσια ορμή
- μυαλγία

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης παρατιθέμενες σύμφωνα με το(α) συστατικό(ά) του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες

	Εφαιβιρένζη	Εμτρισιταμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>			
Συχνές		ουδετεροπενία	
Όχι συχνές		αναιμία ¹	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>			
Συχνές		αλλεργική αντίδραση	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>			
Πολύ συχνές			υποφωσφοραιμία ²
Συχνές	υπερτριγλυκεριδαμία ³	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία	
Όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία ³		υποκαλιαιμία ²
Σπάνιες			γαλακτική οξέωση
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>			
Συχνές	κατάθλιψη (σοβαρή στο 1,6%) ³ , άγχος ³ , μη φυσιολογικά όνειρα ³ , αϋπνία ³	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία	
Όχι συχνές	απόπειρα αυτοκτονίας ³ , ιδεασμός αυτοκτονίας ³ , ψύχωση ³ , μανία ³ , παράνοια ³ , ψευδαίσθηση ³ , ευφορική συναισθηματική διάθεση ³ , συγκινησιακή αστάθεια ³ , συγχυτική κατάσταση ³ , επιθετικότητα ³ , κατατονία ³		
Σπάνιες	πράξη αυτοκτονίας ^{3,4} , παραληρητική ιδέα ^{3,4} , νεύρωση ^{3,4}		

	Εφαβιρένζη	Εμτρισιταμπίνη	Δισοπροξυλική τενοφοβίρη
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>			
Πολύ συχνές		κεφαλαλγία	ζάλη
Συχνές	παρεγκεφαλιδικές διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας ³ , υπνηλία (2,0%) ³ , κεφαλαλγία (5,7%) ³ , διαταραχές στην προσοχή (3,6%) ³ , ζάλη (8,5%) ³	ζάλη	κεφαλαλγία
Όχι συχνές	σπασμοί ³ , αμνησία ³ , μη φυσιολογική σκέψη ³ , αταξία ³ , μη φυσιολογικός συντονισμός ³ , διέγερση ³ , τρόμος		
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	θολή όραση		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>			
Όχι συχνές	εμβοές, ίλιγγος		
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	έξαψη		
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>			
Πολύ συχνές		διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
Συχνές	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα		παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>			
Συχνές	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), αυξημένα επίπεδα γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT)	αυξημένα επίπεδα AST στον ορό και/ή αυξημένα επίπεδα ALT στον ορό, υπερχολερυθριναιμία	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα		
Σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια ^{3,4}		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>			
Πολύ συχνές	εξάνθημα (μετρίου βαθμού-σοβαρό, 11,6%, όλων των βαθμών, 18%) ³		εξάνθημα
Συχνές	κνησμός	κυστικό-φουσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδεις εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδεις εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση) ¹	
Όχι συχνές	σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα ³ , σοβαρό εξάνθημα (< 1%)	αγγειοίδημα ⁴	

	Εφαβιρένζη	Εμτρισιταμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
Σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα		αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>			
Πολύ συχνές		αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης	
Όχι συχνές			ραβδομυόλυση ² , μυϊκή αδυναμία ²
Σπάνιες			οστεομαλακία (εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{2,4} , μυοπάθεια ²
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>			
Όχι συχνές			αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi
Σπάνιες			νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ⁴ , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>			
Όχι συχνές	γυναικομαστία		
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>			
Πολύ συχνές			εξασθένηση
Συχνές	κόπωση	άλγος, εξασθένηση	

¹ Συχνή ήταν η αναιμία και πολύ συχνός ο αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση), όταν η εμτρισιταμπίνη χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς.

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιώδως σχετιζόμενη με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

³ Βλ. παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περισσότερες πληροφορίες.

⁴ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία είτε για την εφαβιρένζη, την εμτρισιταμπίνη ή τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία με εφαβιρένζη σε κλινικές μελέτες (n = 3.969) ή είχαν εκτεθεί σε εμτρισιταμπίνη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή είχαν εκτεθεί σε δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Σε κλινικές μελέτες με εφαβιρένζη, τα εξανθήματα ήταν συνήθως ήπια έως μετρίου βαθμού κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα τα οποία σημειώθηκαν κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής με εφαβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχώρησε με τη συνέχιση της αγωγής με εφαβιρένζη εντός ενός μηνός. Η αγωγή με εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω εμφάνισης εξανθήματος. Συνιστάται χρήση κατάλληλων αντισταμινικών και/ή κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη.

Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατίθενται στη στήλη της εφαβιρένζης στον Πίνακα 2.

Συμπτώματα του νευρικού συστήματος

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος είναι συχνά με την εφαιβιρένζη, ένα από τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισिताμπίνη/τενοφοβίρη. Σε κλινικές ελεγχόμενες μελέτες με εφαιβιρένζη, συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19% (σοβαρής έντασης 2%) των ασθενών, ενώ 2% των ασθενών σταμάτησαν την θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων. Αυτά συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της αγωγής με την εφαιβιρένζη και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Μπορεί να εμφανιστούν πιο συχνά όταν ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισिताμπίνης/τενοφοβίρης λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανώς λόγω των αυξημένων επιπέδων εφαιβιρένζης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Η λήψη δόσης πριν την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανεκτικότητα αυτών των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια με εφαιβιρένζη

Ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, χαρακτηρίστηκε μερικές φορές από κεραυνοβόλο πορεία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε μεταμόσχευση ή σε θάνατο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισिताμπίνης/τενοφοβίρης μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Περίληψη του προφίλ ασφαλείας). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ασθενείς σε κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT, Βαθμού Γ) (βλ. παράγραφο 4.3) ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με αναγνωρισμένους γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφαλείας για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Οι εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη δεν συνιστώνται σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ασθενή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει θεραπεία με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV ή HCV

Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών είχε συνυπάρχουσα λοίμωξη με HBV (n = 13) ή με HCV (n = 26) στη μελέτη GS-01-934. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HIV/HCV λοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη. Εν τούτοις, όπως θα αναμένονταν για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, παρατηρήθηκαν πιο συχνά αυξήσεις των AST και ALT από ότι στο γενικό πληθυσμό με HIV λοίμωξη.

Εξάρσεις της ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη με HBV, μπορεί να εμφανιστεί κλινική και εργαστηριακή ένδειξη ηπατίτιδας μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν τυχαίως 600 mg εφαιβιρένζης δύο φορές ημερησίως ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή, όπως απαιτείται.

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην απομάκρυνση της εφαιβιρένζης που δεν απορροφήθηκε. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εφαιβιρένζη. Καθώς η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να απομακρύνει σημαντική ποσότητα αυτής από το αίμα.

Ποσοστό έως 30% της δόσης της εμτρισιταμπίνης και περίπου 10% της δόσης της τενοφοβίρης μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιάλυση. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταμπίνη ή η τενοφοβίρη μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή διάλυση

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί, κωδικός ATC: J05AR06.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εφραβιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφραβιρένζη αναστέλλει μη ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την RT του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 2 (HIV-2) ούτε τις κυτταρικές πολυμεράσες του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) (α , β , γ και δ). Η εμπρισιταμπίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μετατρέπεται *in vivo* σε τενοφοβίρη, ένα μονοφωσφορικό νουκλεοσίδιο (νουκλεοτίδιο) ανάλογο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης.

Η εμπρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη φωσφορυλιώνονται από κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζουν τριφωσφορική εμπρισιταμπίνη και διφωσφορική τενοφοβίρη, αντίστοιχα. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι τόσο η εμπρισιταμπίνη όσο και η τενοφοβίρη μπορούν να φωσφορυλιωθούν πλήρως όταν βρίσκονται ταυτόχρονα σε συνδυασμό μέσα στο κύτταρο. Η τριφωσφορική εμπρισιταμπίνη και η διφωσφορική τενοφοβίρη αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλύσου του DNA.

Τόσο η τριφωσφορική εμπρισιταμπίνη όσο και η διφωσφορική τενοφοβίρη είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια είτε *in vitro* είτε *in vivo*.

Καρδιακή Ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της εφραβιρένζης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοικτού σχεδιασμού, θετική και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής, μονής ακολουθίας 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη του QT σε 58 υγιή άτομα που παρουσίαζαν CYP2B6 πολυμορφισμούς. Η μέση C_{max} της εφραβιρένζης σε άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg για 14 ημέρες ήταν 2,25 φορές επί τη μέση C_{max} που παρατηρήθηκε σε άτομα με CYP2B6 *1/*1 γονότυπο. Παρατηρήθηκε θετική σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση της εφραβιρένζης και στην παράταση του QTc. Βάσει της σχέσης συγκέντρωση-QTc, η μέση παράταση του QTc και το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% είναι 8,7 ms και 11,3 ms στα άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg για 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιική δράση *in vitro*

Η εφραβιρένζη κατέδειξε αντιική δράση κατά των περισσότερων απομονωμένων στελεχών που δεν ανήκουν στον κλάδο B (υπότυποι A, AE, AG, C, D, F, G, J και N) αλλά κατέδειξε μειωμένη αντιική δράση κατά των ιών της ομάδας O. Η εμπρισιταμπίνη επέδειξε αντιική δράση κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G. Η τενοφοβίρη επέδειξε αντιική δράση κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F, G και O. Τόσο η εμπρισιταμπίνη όσο και η τενοφοβίρη κατέδειξαν ειδική για το στέλεχος δράση κατά του HIV-2 και αντιική δράση κατά του HBV.

Σε μελέτες συνδυασμού για την αξιολόγηση της *in vitro* αντιικής δράσης με συνδυασμούς εφραβιρένζης και εμπρισιταμπίνης, εφραβιρένζης και τενοφοβίρης, και εμπρισιταμπίνης και τενοφοβίρης, παρατηρήθηκαν προσθετικές έως συνεργιστικές αντιικές επιδράσεις.

Αντοχή

Η αντοχή στην εφραβιρένζη μπορεί να επιλεχθεί *in vitro* και είχε ως αποτέλεσμα μεμονωμένες ή πολλαπλές υποκαταστάσεις αμινοξέων στην HIV-1 RT, συμπεριλαμβανομένων των L100I, V108I,

V179D και Y181C. Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε απότομη αύξηση στο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφραβιρένζη. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Τα προφίλ διασταυρούμενης αντοχής στην εφραβιρένζη, στη νεβιραπίνη και στη δελαβιρίνη *in vitro* κατέδειξαν ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις NNRTIs.

Η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντοχή ανάμεσα στην εφραβιρένζη και στους NRTIs είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών θέσεων δέσμησης στο στόχο και του διαφορετικού μηχανισμού δράσης. Η πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής ανάμεσα στην εφραβιρένζη και στους PIs είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων που εμπλέκονται.

Έχει παρατηρηθεί αντοχή στην εμτρισιταμπίνη ή στην τενοφοβίρη *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, λόγω ανάπτυξης μιας υποκατάστασης M184V ή M184I στην RT με την εμτρισιταμπίνη ή μιας υποκατάστασης K65R στην RT με την τενοφοβίρη. Ιοί ανθεκτικοί στην εμτρισιταμπίνη που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, στη σταβουδίνη, στην τενοφοβίρη και στη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί επίσης να επιλεγεί και με την αμπακαβίρη ή τη διδανοσίνη και επιφέρει μειωμένη ευαισθησία στις ουσίες αυτές, όπως και στη λαμβουδίνη, στην εμτρισιταμπίνη και στην τενοφοβίρη. Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στελέχη του HIV-1 που φέρουν την K65R μετάλλαξη. Τόσο η μετάλλαξη K65R όσο και η M184V/I παραμένουν πλήρως ευαίσθητες στην εφραβιρένζη. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην RT του HIV-1 έχει επιλεγεί από την τενοφοβίρη και επιφέρει μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στην αμπακαβίρη, στην εμτρισιταμπίνη, στην τενοφοβίρη και στη λαμβουδίνη.

Ασθενείς με HIV-1 που εμφάνιζαν τρεις ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονταν με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιελάμβαναν είτε υποκατάσταση M41L είτε L210W στην RT, επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στη δισοπροξιλική τενοφοβίρη.

In vivo αντοχή (πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς)

Σε μια ανοικτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (GS-01-934) διάρκειας 144 εβδομάδων σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, στην οποία η εφραβιρένζη, η εμτρισιταμπίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη χρησιμοποιήθηκαν ως μεμονωμένα σκευάσματα (ή ως εφραβιρένζη και σταθερός συνδυασμός εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης από την 96^η μέχρι την 144^η εβδομάδα), διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε απομονωμένα στελέχη HIV-1 πλάσματος από όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV RNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 144^η εβδομάδα ή κατά την πρόωρη οριστική παύση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης (βλ. παράγραφο για την Κλινική εμπειρία). Από την 144^η εβδομάδα:

- Η μετάλλαξη M184V/I αναπτύχθηκε σε 2/19 (10,5%) απομονωμένα στελέχη που αναλύθηκαν σε ασθενείς της ομάδας με εφραβιρένζη + εμτρισιταμπίνη + δισοπροξιλική τενοφοβίρη και σε 10/29 (34,5%) απομονωμένα στελέχη που αναλύθηκαν σε ασθενείς της ομάδας με εφραβιρένζη + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη (τιμή $p < 0,05$, δοκιμασία Fisher Exact που συγκρίνει την ομάδα εμτρισιταμπίνης + δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με την ομάδα λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης σε όλους τους ασθενείς).
- Κανένας ιός που αναλύθηκε δεν περιείχε τη μετάλλαξη K65R ή την K70E.
- Αναπτύχθηκε γονοτυπική αντοχή του ιού στην εφραβιρένζη, κατά κύριο λόγο η μετάλλαξη K103N, στους 13/19 (68%) ασθενείς της ομάδας με εφραβιρένζη + εμτρισιταμπίνη + δισοπροξιλική τενοφοβίρη και στους 21/29 (72%) ασθενείς της ομάδας με εφραβιρένζη + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται μια περίληψη της ανάπτυξης μεταλλάξεων που σχετίζονται με την αντοχή.

Πίνακας 3: Ανάπτυξη αντοχής στη μελέτη GS-01-934 μέχρι την 144^η εβδομάδα

	Εφαβιρένζη+ εμτρισιταμπίνη+ δισοπροξιλική τενοφοβίρη (N=244)	Εφαβιρένζη+λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη (N=243)
Ανάλυση αντοχής κατά την 144 ^η εβδομάδα	19	31
Γονότυποι υπό αγωγή	19 (100%)	29 (100%)
Αντοχή στην εφαιβιρένζη ¹	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

*τιμή $p < 0,05$, Δοκιμασία Fisher Exact η οποία συγκρίνει την ομάδα εφαιβιρένζης + εμτρισιταμπίνης + δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με την ομάδα εφαιβιρένζης + λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης σε όλους τους ασθενείς.

¹ Άλλες μεταλλάξεις αντοχής στην εφαιβιρένζη συμπεριέλαβαν τις A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) και M230L (n=1).

² Μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης συμπεριέλαβαν τις D67N (n=1) και K70R (n=1).

Στην ανοικτού σχεδιασμού εκτεταμένη φάση της μελέτης GS-01-934, όπου οι ασθενείς έλαβαν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη με άδαιο στομάχι, παρατηρήθηκαν 3 πρόσθετες περιπτώσεις αντοχής. Και οι 3 ασθενείς είχαν λάβει συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης σταθερής δόσης και εφαιβιρένζη για 144 εβδομάδες και στη συνέχεια μετέβησαν σε εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Δύο ασθενείς με επιβεβαιωμένη απότομη ιολογική αύξηση ανέπτυξαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στην εφαιβιρένζη (NNRTI) συμπεριλαμβανομένων των υποκαταστάσεων K103N, V106V/I/M και Y188Y/C στην αναστροφή μεταγραφάση κατά την 240^η εβδομάδα (96 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη) και κατά την 204^η εβδομάδα (60 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη). Ένας τρίτος ασθενής είχε προϋπάρχουσες υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στην εφαιβιρένζη (NNRTI) και την υποκατάσταση M184V στην αναστροφή μεταγραφάση που σχετίζεται με αντίσταση στην εμτρισιταμπίνη κατά την είσοδο στην εκτεταμένη φάση με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη και παρουσίασε υποβέλτιστη ιολογική ανταπόκριση, και ανέπτυξε τις υποκαταστάσεις K65K/R, S68N και K70K/E που σχετίζονται με αντοχή σε NRTI κατά την 180^η εβδομάδα (36 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη).

Παρακαλείσθε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα μεμονωμένα συστατικά για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την *in vivo* αντοχή με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια ανοικτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 έλαβαν είτε μία φορά ημερησίως θεραπευτικό σχήμα με εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και εφαιβιρένζη μία φορά ημερησίως (παρακαλείσθε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το συνδυασμό εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 144 εβδομάδες θεραπείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας στη μελέτη GS-01-934 είχαν την επιλογή να συνεχίσουν σε μια ανοικτού σχεδιασμού εκτεταμένη φάση της μελέτης με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε άδαιο στομάχι. Είναι διαθέσιμα δεδομένα από 286 ασθενείς που μετέβησαν σε εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη: 160 είχαν

προηγούμενως λάβει εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη και 126 είχαν προηγούμενως λάβει λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη και εφαιβιρένζη. Διατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά ιολογικής καταστολής σε ασθενείς και από τις δύο αρχικές ομάδες θεραπείας, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη στην ανοικτού σχεδιασμού εκτεταμένη φάση της μελέτης. Μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οι συγκεντρώσεις HIV-1 RNA στο πλάσμα παρέμειναν < 50 αντίγραφα/ml στο 82% των ασθενών και < 400 αντίγραφα/ml στο 85% των ασθενών (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ITT), απουσία=αποτυχία).

Η μελέτη AI266073 ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με εκείνη της αντιρετροϊκής αγωγής αποτελούμενη από δύο τουλάχιστον νουκλεοσιδικούς ή νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) με έναν αναστολέα πρωτεάσης ή με ένα μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης, ωστόσο όχι με ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει όλα τα συστατικά του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (εφαιβιρένζη, εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη). Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης χορηγήθηκε σε άδειο στομάχι (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς δεν είχαν παρουσιάσει ποτέ ιολογική αποτυχία σε προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή, δεν είχαν γνωστές HIV-1 μεταλλάξεις που επιφέρουν ανοχή σε οποιοδήποτε από τα τρία συστατικά που περιέχονται στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι για τουλάχιστον τρεις μήνες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι ασθενείς είτε μετέβησαν στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (N=203) είτε συνέχισαν με το αρχικό αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα τους (N=97). Δεδομένα σαράντα οκτώ εβδομάδων κατέδειξαν ότι υψηλά επίπεδα ιολογικής καταστολής, συγκρίσιμα με εκείνα του αρχικού θεραπευτικού σχήματος, διατηρήθηκαν στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να μεταβούν στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 εβδομάδων από τη μελέτη AI266073 στην οποία ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης χορηγήθηκε σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή

Τελικό σημείο	Ομάδα θεραπείας		Διαφορά μεταξύ εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/ δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και αρχικού θεραπευτικού σχήματος (95% CI)
	Εφαβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/ δισοπροξιλική τενοφοβίρη (N=203) n/N (%)	Παρέμειναν στο αρχικό θεραπευτικό σχήμα (N=97) n/N (%)	
	ασθενείς με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% έως 25,6%)
M=Αποκλεισμός	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% έως 6,7%)
M=Αποτυχία	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0.5% (-7,0% έως 9,3%)
Τροποποιημένη LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% έως 2,7%)
	ασθενείς με HIV-1 RNA < 200 αντίγραφα/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% έως 2,2%)
M=Αποκλεισμός	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% έως 4,2%)
M=Αποτυχία	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% έως 7,9%)

PVR (KM): Καθαρή ιολογική ανταπόκριση αξιολογημένη χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan Meier (KM)

M: Απουσία

Τροποποιημένη LOCF: Post-hoc ανάλυση στην οποία οι ασθενείς που απέτυχαν ιολογικά ή διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, αντιμετωπίστηκαν ως αποτυχίες. Για άλλους αποκλεισθέντες από τη μελέτη ασθενείς εφαρμόστηκε η μέθοδος LOCF (προώθηση της τελευταίας παρατήρησης).

Όταν τα δύο στρώματα αναλύθηκαν ξεχωριστά, τα ποσοστά ανταπόκρισης του στρώματος σε προηγούμενη αγωγή με αναστολείς πρωτεάσης (PI) ήταν αριθμητικώς χαμηλότερα για ασθενείς που μετέβησαν στο συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης [92,4% έναντι 94,0% για την PVR (ανάλυση ευαισθησίας) για το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και τους SBR ασθενείς αντίστοιχα, μία διαφορά (95%CI) της τάξεως του -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Στο στρώμα πριν την αγωγή με NNRTI, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 98,9% έναντι 97,4% για το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και τους SBR ασθενείς αντίστοιχα, μία διαφορά (95%CI) της τάξεως του 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε σε μια ανάλυση μιας υποομάδας ασθενών με εμπειρία στη θεραπεία, οι οποίοι είχαν κατά την έναρξη της μελέτης HIV-1 RNA < 75 αντίγραφα/ml από μια αναδρομική μελέτη κοόρτης (τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια 20 μηνών, βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Διατήρηση καθαρής ιολογικής ανταπόκρισης (Kaplan Meier % (Τυπικό σφάλμα) [95%CI]) κατά την 48^η εβδομάδα για ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, οι οποίοι είχαν κατά την έναρξη της μελέτης HIV-1 RNA < 75 αντίγραφα/ml, των οποίων η θεραπεία άλλαξε σε συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σύμφωνα με τον τύπο της προηγούμενης αντιρετροϊκής αγωγής (βάση δεδομένων ασθενών Kaiser Permanente)

Προηγούμενη αγωγή με τα συστατικά εφαιβιρένζη/εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη (N=299)	Προηγούμενη αγωγή με βάση NNRTI (N=104)	Προηγούμενη αγωγή με βάση αναστολείς πρωτεάσης (PI) (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%]

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προγενέστερα σε ισχυρή θεραπεία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το συνδυασμό εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιολογική αποτυχία σε αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη υποδηλώνει ότι η θεραπεία με εμτρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης, έχει επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση του HBV DNA (μείωση 3 log₁₀ ή μείωση 4 έως 5 log₁₀, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες φαρμακοτεχνικές μορφές των εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, χορηγούμενα μεμονωμένα, σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο εφαιβιρένζης 600 mg συν ένα σκληρό καψάκιο εμτρισιταμπίνης 200 mg συν ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg, συγχρηγούμενα, απεδείχθη μετά από

χορήγηση εφάπαξ δόσης σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας στη μελέτη GS-US-177-0105 (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Σύνοψη των φαρμακοκινητικών δεδομένων από τη μελέτη GS-US-177-0105

Παράμετροι	Εφαβιρένζη (n=45)			Εμτρισιταμπίνη (n=45)			Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (n=45)		
	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90% CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90% CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90% CI)
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{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)	

Δοκιμασία: δισκίο συνδυασμού εφάπαξ σταθερής δόσης λαμβανόμενο υπό συνθήκες νηστείας.

Αναφορά: εφάπαξ δόση δισκίου 600 mg εφাবιρένζης, καψακίου 200 mg εμτρισιταμπίνης και δισκίου 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης λαμβανόμενα υπό συνθήκες νηστείας.

Οι τιμές για Δοκιμασία και Αναφορά είναι μέσες τιμές (% συντελεστής μεταβολής).

GMR=γεωμετρικός μέσος λόγος ελαχίστων τετραγώνων, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

Απορρόφηση

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εφাবιρένζης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών και οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν σε 6 έως 7 ημέρες. Σε 35 ασθενείς που λάμβαναν 600 mg εφাবιρένζης μία φορά ημερησίως, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 12,9 ± 3,7 μM (29%) [μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (S.D.), (συντελεστής μεταβολής (%CV))], η C_{min} σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5,6 ± 3,2 μM (57%) και η AUC ήταν 184 ± 73 μM·h (40%).

Η εμτρισιταμπίνη απορροφάται ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 1 έως 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Μετά την από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων εμτρισιταμπίνης σε 20 ασθενείς με λοίμωξη HIV, η C_{max} σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 1,8 ± 0,7 μg/ml (μέση τιμή ± S.D.) (39%CV), η C_{min} σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%) και η AUC ήταν 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31%) σε ένα μεσοδιάστημα δόσεων 24 ωρών.

Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 σε κατάσταση νηστείας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης επιτεύχθηκαν εντός μίας ώρας και οι τιμές C_{max} και AUC (μέση τιμή ± S.D.) (%CV) ήταν 296 ± 90 ng/ml (30%) και 2.287 ± 685 ng·h/ml (30%), αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση της τενοφοβίρης από τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας ήταν περίπου 25%.

Επίδραση της τροφής

Ο συνδυασμός εφাবιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει αξιολογηθεί παρουσία τροφής.

Η χορήγηση καψακίων εφাবιρένζης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησε τη μέση AUC και τη C_{max} της εφাবιρένζης κατά 28% και 79%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, η δοσολογία της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και της εμτρισιταμπίνης σε συνδυασμό είτε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με ελαφρύ γεύμα αύξησε τη μέση AUC της τενοφοβίρης κατά 43,6% και 40,5%, και τη C_{max} κατά 16% και 13,5%, αντίστοιχα, χωρίς να επηρεάζει την έκθεση στην

εμπρισιταμπίνη.

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης συνιστάται για χορήγηση σε άδειο στομάχι, δεδομένου ότι η τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αναμένεται ότι η έκθεση στην τενοφοβίρη (AUC) θα είναι κατά 30% περίπου χαμηλότερη μετά τη χορήγηση του συνδυασμού εφαιβιρένζης/εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε άδειο στομάχι σε σύγκριση με το μεμονωμένο συστατικό δισοπροξιλική τενοφοβίρη όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.1).

Κατανομή

Η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (> 99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με τη λευκοματίνη.

Η *in vitro* δέσμευση της εμπρισιταμπίνης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 4% και ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων στο εύρος από 0,02 έως 200 µg/ml. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της εμπρισιταμπίνης ήταν περίπου 1,4 l/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, η εμπρισιταμπίνη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Ο μέσος λόγος συκέντρωσης στο πλάσμα προς το αίμα ήταν περίπου 1,0 και ο μέσος λόγος συκέντρωσης στο σπέρμα προς το πλάσμα ήταν περίπου 4,0.

Η *in vitro* δέσμευση της τενοφοβίρης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ή του ορού είναι < 0,7% και 7,2%, αντιστοίχως, σε εύρος συγκεντρώσεων τενοφοβίρης από 0,01 έως 25 µg/ml. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της τενοφοβίρης ήταν περίπου 800 ml/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, η τενοφοβίρη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν δείξει ότι η εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα του CYP σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες με συνακόλουθη γλυκουρονιδίωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της εφαιβιρένζης και ότι αυτή αναστέλλει τα ισοένζυμα του CYP 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Η έκθεση στην εφαιβιρένζη πλάσματος μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ομοζυγωτική γενετική παραλλαγή G516T του ισοενζύμου CYP2B6. Η κλινική σημασία μιας τέτοιας συσχέτισης είναι άγνωστη. Εν τούτοις, το ενδεχόμενο για αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Έχει δειχθεί ότι η εφαιβιρένζη επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού της, το οποίο μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε ορισμένους ασθενείς. Σε εθελοντές που δεν είχαν λοίμωξη HIV, πολλαπλές δόσεις των 200 έως 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερο από τον προβλεπόμενο βαθμό συσσώρευσης (22 έως 42% χαμηλότερη) και βραχύτερη τελική ημίσεια ζωή 40 έως 55 ώρες (ημίσεια ζωή εφάπαξ δόσης 52 έως 76 ώρες). Έχει επίσης δειχθεί ότι η εφαιβιρένζη επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις στη ραλτεγκραβίρη (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) είναι μειωμένες παρουσία εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5, Πίνακα 1). Παρότι τα δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι η εφαιβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο αυξημένων όσο και μειωμένων εκθέσεων στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχρησιμοποιούνται με εφαιβιρένζη *in vivo*. Η καθαρή επίδραση της συγχρησίωσης δεν είναι σαφής.

Ο μεταβολισμός της εμπρισιταμπίνης είναι περιορισμένος. Ο βιομετασχηματισμός της εμπρισιταμπίνης περιλαμβάνει την οξειδωση του δακτυλίου των θειολών και το σχηματισμό των

3'-σουλφοξείδιο διαστερεομερών (περίπου το 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-Ο-γλυκουρονίδιο (περίπου το 4% της δόσης). Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε η δισοπροξιλική τενοφοβίρη ούτε η τενοφοβίρη αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP. Ούτε η η εμτρισιταμπίνη ούτε η τενοφοβίρη ανέστειλαν *in vitro* το μεταβολισμό δραστικής ουσίας που διαμεσολαβείται από όλες τις κύριες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 που συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό δραστικής ουσίας. Επίσης, η εμτρισιταμπίνη δεν ανέστειλε την ουριδινο- 5'- διφωσφογλυκουρονυλική τρανσφεράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Η εφαβιρένζη έχει σχετικά μακρά τελική ημίσεια ζωής τουλάχιστον 52 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις (βλ. επίσης δεδομένα από τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας που περιγράφεται παραπάνω) και 40 έως 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 έως 34% μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης εφαβιρένζης ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη εφαβιρένζη.

Μετά την από στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της εμτρισιταμπίνης ήταν περίπου 10 ώρες. Η εμτρισιταμπίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών με την πλήρη ανάκτηση της δόσης να επιτυγχάνεται στα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της εμτρισιταμπίνης ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της εμτρισιταμπίνης ήταν 307 ml/min.

Μετά την από στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τενοφοβίρης ήταν περίπου 12 έως 18 ώρες. Η τενοφοβίρη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών τόσο μέσω διήθησης όσο και μέσω ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70 έως 80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μέσος όρος της φαινόμενης κάθαρσης της τενοφοβίρης ήταν περίπου 307 ml/min. Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 210 ml/min, που είναι πέραν του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Αυτό δεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση συνιστά σημαντικό μέρος της αποβολής της τενοφοβίρης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με εφαβιρένζη, εμτρισιταμπίνη ή τενοφοβίρη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης είναι παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στην εφαβιρένζη αλλά δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικές στην εφαβιρένζη.

Εθνικότητα

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι Ασιάτες ασθενείς και οι ασθενείς από Νήσους του Ειρηνικού μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στην εφαβιρένζη αλλά δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στην εφαβιρένζη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με το συνδυασμό εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική των εφαβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μετά από συγχορήγηση των μεμονωμένων φαρμακοτεχνικών μορφών ή ως συνδυασμός εφαβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων μεμονωμένων σκευασμάτων εμτρισιταμπίνης 200 mg ή δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας προσδιορίστηκε σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη της θεραπείας (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν η κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min, ήπια δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=50 έως 79 ml/min, μετρίου βαθμού δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=30 έως 49 ml/min και σοβαρή δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης=10 έως 29 ml/min).

Η μέση έκθεση στην εμτρισιταμπίνη (%CV) αυξήθηκε από 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (25%) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (6%), 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (23%) και 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (6%), σε ασθενείς με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Η μέση έκθεση στην τενοφοβίρη (%CV) αυξήθηκε από 2.185 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (12%) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 3.064 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%), 6.009 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (42%) και 15.985 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (45%), σε ασθενείς με ήπια, μετρίου βαθμού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που χρειάζονται αιμοδιάλυση, η έκθεση στη δραστική ουσία μεταξύ των συνεδριών αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19%) εμτρισιταμπίνης και εντός 48 ωρών φτάνοντας τα 42.857 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (29%) τενοφοβίρης.

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λιγότερο από 1% της δόσης της εφαιβιρένζης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση σε εφαιβιρένζη πιθανότατα είναι ελάχιστη.

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται ρύθμιση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική των εφαιβιρένζης, εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με ηπατική δυσλειτουργία. Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ο συνδυασμός εφαιβιρένζης/εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης εφαιβιρένζης, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στη μεμονωμένη περίπτωση ασθενούς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh-Turcotte), δεικνύοντας πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων εφαιβιρένζης δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Α κατά Child-Pugh-Turcotte) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Υπήρξαν ανεπαρκή δεδομένα για να καθοριστεί εάν η μετρίου βαθμού ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Β ή Γ κατά Child-Pugh-Turcotte) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς χωρίς HBV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια. Γενικά, η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης σε ασθενείς με HBV λοίμωξη ήταν παρόμοια με αυτή των υγιών ατόμων και των ασθενών με HIV λοίμωξη.

Σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με την κατάταξη CPT, χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδηλώνοντας ότι στα άτομα αυτά δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εφαβιρένζη

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με την εφαβιρένζη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων σε κυνολόγους πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαβιρένζη για ≥ 1 έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία των χοληφόρων υποχώρησε με τη διακοπή της δοσολογίας. Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους ίνωση των χοληφόρων. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαβιρένζη για ≥ 1 έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση.

Η εφαβιρένζη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος στις συμβατικές δοκιμές γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογένεσης κατέδειξαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών και πνευμονικών όγκων σε θηλυκούς ποντικούς αλλά όχι σε αρσενικούς ποντικούς. Ο μηχανισμός σχηματικού όγκων και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Οι μελέτες καρκινογένεσης στους αρσενικούς ποντικούς και στους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν αρνητικές.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα κατέδειξαν αυξημένη εμβρυϊκή απορρόφηση σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών που έλαβαν εφαβιρένζη. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε 3 από τα 20 έμβρυα/νεογνά κυνολόγων πιθήκων που έλαβαν εφαβιρένζη, στους οποίους οι δόσεις που χορηγήθηκαν είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκαν ανεγκεφαλία και ετερόπλευρη ανοφθαλμία με δευτερογενή διόγκωση της γλώσσας σε ένα έμβρυο, μικροφθαλμία σε ένα άλλο και λυκόστομα σε ένα τρίτο.

Εμτρισιταμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την εμτρισιταμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δισοπροξιλική τενοφοβίρη

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μείωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη μείωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμασία Ames, και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία απρογραμμάτιστης σύνθεσης DNA (UDS) σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο

χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι είναι απίθανο να σχετίζονται με τον άνθρωπο.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η δισοπροξυλική τενοφοβίρη μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Συνδυασμός εμτρισιταμπίνης και δισοπροξυλικής τενοφοβίρης

Μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας ενός μηνός ή λιγότερο με το συνδυασμό αυτών των δύο συστατικών δεν έδειξαν επιδείνωση των τοξικολογικών επιδράσεων σε σύγκριση με μελέτες με τα μεμονωμένα συστατικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)
Στεατικό μαγνήσιο
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες όταν φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με ενσωματωμένο αφυγραντικό γέλης πυριτίου.
Μεγέθη συσκευασίας: 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 90 (3x30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 δισκίων).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1263/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Φεβρουαρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 7 Νοεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15 Ιουνίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων