

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka – Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка 600 mg/200 mg/245 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дисопроксил (во форма на сукцинат).

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Филм-обложените таблети Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (таблетите) се бледо портокалово розови, овални, биконвексни, филм-обложени таблети со закосени рабови: Димензија на таблетата: 20 x 11 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е фиксно дозна комбинација на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил. Тој е индициран за терапија на инфекција со хуман имунодефициентен вирус-1 (ХИВ-1) кај возрасни на возраст од 18 години и постари, со вирусолошка супресија на нивоата на ХИВ-1 РНК од <50 копии/ml со нивната тековна комбинирана антиретровирусна терапија за повеќе од три месеци. Пациентите не смеат да имаат вирусолошки неуспех на било која претходна антиретровирусна терапија и мора да се знае дека немаат скриени вирусни соеви со мутации кои даваат значителна отпорност на било која од трите компоненти содржани во лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка пред да се започне со нивниот прв антиретровирусен тераписки режим (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Докажувањето на користа од комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил првенствено се базира на 48-неделни податоци од една клиничка студија во која пациентите со стабилна вирусолошка супресија на комбинирана антиретровирусна терапија ја замениле својата терапија со ефавиренц / емтрицитабин / тенофовир дисопроксил (погледнете во точка 5.1). Во моментот не се достапни податоци од клиничките испитувања со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај тераписки наивни пациенти или кај пациенти кои претходно биле третирани во значителна мера.

Нема достапни податоци за поддршка на комбинацијата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и други антиретровирусни лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Терапијата треба да биде иницирана од страна на лекар кој има искуство со терапијата на инфекцијата ХИВ.

Дозирање

Возрасни

Препорачаната доза на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е една таблета, земена перорално, еднаш дневно.

Ако пациентот пропушти доза на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка во рок од 12 часа од времето на вообичаена администрација, пациентот треба веднаш да го земе лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и да продолжи со нормалниот распоред на дозирање. Ако пациентот пропушти доза на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка во рок од повеќе од 12 часа и приближува време за следната доза, пациентот не треба да ја зема воопшто пропуштената доза и едноставно треба да продолжи со вообичаениот распоред на дозирање.

Ако пациентот поврати во рок од 1 час од земањето на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, треба да земе уште една таблета. Ако пациентот поврати во рок од повеќе од 1 час по земањето на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, тој/таа нема потреба да зема уште една доза.

Се препорачува лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка да се зема на празен stomak бидејќи храната може да ја зголеми изложеноста на ефавиренц и може да доведе до зголемување на фреквенцијата на несакани дејства (погледнете во точките 4.4 и 4.8). Со цел да се подобри толерантноста кон ефавиренц во однос на несаканите дејства врз нервниот систем, се препорачува дозирање пред спиење (погледнете во точка 4.8).

За изложеноста (AUC) на тенофовир се очекува дека ќе биде за приближно 30% помала по администрацијата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка на гладно, во споредба со индивидуалната компонента тенофовир дисопроксил, кога се зема заедно со храна (погледнете во точка 5.2). Податоците за клиничкото значење на намалувањето на фармакокинетската изложеност не се достапни. Кај вирусолошки супресирани пациенти, клиничкото значење на ова намалување може да се очекува дека ќе биде ограничено (погледнете во точка 5.1).

Кога е индициран прекин на терапијата со една од компонентите на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, или доколку е потребна модификација на дозата, достапни се посебни препарати од ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил. Ве молиме погледнете го Збирниот извештај за особините на овие лекови.

Ако терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се прекине, треба да се има во предвид долгиот полуживот на ефавиренц (погледнете во точка 5.2) и долгиот интрацелуларен полуживот на емтрицитабин и тенофовир. Поради варијабилноста на овие параметри помеѓу индивидуалните пациенти и загриженоста во врска со развојот на отпорност, треба да се консултираат препораките за лекување на ХИВ, истовремено земајќи ја во предвид причината за прекин.

Прилагодување на дозата: Ако лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се администрира заедно со рифампицин кај пациенти со телесна тежина од 50 kg или повеќе,

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

може да се разгледа употреба на дополнителна доза од 200 mg/ден (вкупно 800 mg) на ефавиренц (погледнете во точка 4.5).

Посебни популации

Постари лица

Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се администрира со претпазливост кај постари пациенти (погледнете во точка 4.4).

Ренално нарушување

Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува за употреба кај пациенти со умерено или тешко ренално нарушување (креатинин клиренс (CrCl) <50 ml/min). Кај пациентите со умерено или тешко ренално нарушување потребно е прилагодување на дозниот интервал на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил кое не може да се постигне со комбинираната таблета (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Хепатално нарушување

Фармакокинетиката на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не била проучена кај пациенти со хепатално нарушување. Пациенти со благи нарушувања на црниот дроб (Child-Pugh-Turcotte (CPT), класа А) може да се третираат со вообичаената препорачана доза на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). Пациентите треба внимателно да се следат за појава на несакани дејства, особено за симптоми на нервниот систем поврзани со ефавиренц (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Ако терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се прекине кај пациенти ко-инфицирани со ХИВ и ХБВ, овие пациенти треба внимателно да се следат за докази за егзацербација на хепатитисот (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај деца на возраст под 18 години (погледнете во точка 5.2).

Начин на употреба

Таблетите Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се проголтаат цели со вода, еднаш дневно.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Тешко хепатално нарушување (CPT, Класа C) (погледнете во точка 5.2).

Ко-администрацијата со терфенадин, астемизол, цисаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерготни алкалоиди (на пример, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин). Конкуренцијата во однос на цитохром P450 (CYP) 3A4 од страна на ефавиренц може да резултира со инхибиција на метаболизмот и да создаде потенцијал за сериозни и/или несакани дејства кои се опасни по животот (на пример, срцеви аритмии, продолжена седација или респираторна депресија) (погледнете во точка 4.5).

Ко-администрација со елбасвир/гразопревир даваочекувано значително намалување на концентрациите во плазмата на елбасвир и гразопревир. Ова дејство е како резултат на

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

индукција на CYP3A4 или P gp од страна на ефавиренц и може да резултира со губење на терапевтско дејство на елбасвир/гразопревир (погледнете во точка 4.5).

Ко-администрација со вориконазол. Ефавиренц значително ги намалува концентрациите на вориконазол во плазмата, додека вориконазол, исто така, значително ги зголемува концентрациите на ефавиренц во плазмата. Поради тоа што лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е лек со комбинација од фиксни дози, дозата на ефавиренц не може да се менува (погледнете во точка 4.5).

Истовремената администрација со билни препарати што содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) поради ризикот од намалени плазматски концентрации и намалени клинички дејства на ефавиренц (погледнете во точка 4.5).

Администрација кај пациенти со:

- фамилијарна историја на ненадејна смрт или на наследна пролонгација на QTc интервалот видливо на електрокардиограм, или со било која друга клиничка состојба позната како пролонгација на QTc интервалот.
- историја на симптоматска кардијална аритмија или на клинички релевантна брадикардија или со конгестивна срцева слабост пропратена со намалена лево вентрикуларна ејекциона фракција.
- сериозни нарушувања на електролитниот баланс на пр. хипокалемија или хипомагнезимија.

Ко-администрација со лекови за кои е познато дека го пролонгираат QTc интервалот (проаритмици).

Овие лекови вклучуваат:

- антиаритмици од класа IA и III,
- неуролептици, антидепресиви,
- некои антибиотици од следните класи на лекови: макролиди, флуорокинолони, имидазоли и триазолни антифунгални лекови,
- некои антихистаминици кои не предизвикуваат седација (терфенадин, астемизол),
- цисаприд,
- флекаинид,
- некои лекови против маларија,
- метадон (погледнете во точка 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ко-администрација со други лекови

Како фиксно дозна комбинација, лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со други лекови кои ги содржат истите активни компоненти, емтрицитабин или тенофовир дисопроксил. Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со лекови што содржат ефавиренц, освен ако е тоа потребно за прилагодување на дозата, на пример, со рифампицин (погледнете во точка 4.2). Поради сличности со емтрицитабин, лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со други аналози на цитидин, како што е ламивудин (погледнете во точка 4.5). Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со адефовир дипивоксил или со лекови кои содржат тенофовир алафенамид.

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Ко-администрација на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и диданозин не се препорачува, (погледнете во точка 4.5).

Ко-администрација на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препорачува, затоа што плазматските концентрации на велпатасвир и воксилапревир се очекува да се намалат по ко-администрација со ефавиренц, што доведува до намалување на терапевтското дејство на софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (погледнете во точка 4.5).

Не постојат податоци за безбедноста и ефикасноста на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил администрирани во комбинација со други антиретровирусни агенси.

Истовремената употреба на екстракти од гинко билоба не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Префрлање од антиретровирусен режим базиран на протеаза инхибитори (PI)

Во моментот расположливите податоци укажуваат на трендот дека кај пациенти на антиретровирусен режим базиран на протеаза инхибитори, преминот кон ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил може да доведе до намален одговор на терапијата (погледнете во точка 5.1). Овие пациенти треба внимателно да се следат за зголемување на вирусното оптоварување и за несаканите дејства, поради тоа што безбедносниот профил на ефавиренц се разликува од оној на протеаза инхибиторите.

Опортунистички инфекции

Кај пациентите кои го примаат лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка или било која друга антиретровирусна терапија може да продолжат да се развиваат опортунистички инфекции и други компликации на ХИВ инфекцијата, и затоа треба да бидат под близок клинички надзор од страна на лекарите кои се искусни во терапијата на пациенти со болести асоцирани со ХИВ.

Дејство на храната

Администрацијата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со храна може да ја зголеми изложеноста на ефавиренц (погледнете во точка 5.2) и може да доведе до зголемување на честотата на појавување на несакани дејства (погледнете во точка 4.8). Се препорачува лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка да се зема на гладно, по можност пред спиење.

Заболување на црниот дроб

Фармакокинетиката, безбедноста и ефикасноста на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не се утврдени кај пациенти со постоечки значајни нарушувања на црниот дроб (погледнете во точка 5.2). Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3) и не се препорачува кај пациенти со умерено хепатално нарушување. Поради фактот што ефавиренц главно се метаболизира преку CYP системот, треба да се внимава при администрација на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај пациенти со лесно хепатално нарушување. Овие пациенти треба внимателно да се следат за несаканите дејства поврзани со ефавиренц и особено за симптоми на нервниот систем. Треба да се извршат лабораториски тестови за да се процени нивното заболување на црниот дроб на периодични интервали



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

(погледнете во точка 4.2).

Кај пациентите со претходно постоечка дисфункција на црниот дроб вклучувајќи хроничен активен хепатитис, постои зголемена фреквенција на абнормалности на функцијата на црниот дроб за време на комбинираната антиретровирусна терапија (CART) и тие треба да се следат во согласност со стандардната пракса. Ако постојат докази за влошување на заболувањето на црниот дроб или перзистентни покачувања на нивоата на серумските трансаминази до повеќе од 5 пати од горната граница на нормалниот опсег, треба да се разгледа користа од континуираната терапија со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка во однос на потенцијалните ризици предизвикани од сериозната токсичност на црниот дроб. Кај овие пациенти, мора да се земе во предвид повлекување или прекин на терапијата (погледнете во точка 4.8).

Кај пациенти третирани со други лекови поврзани со хепатална токсичност, исто така, се препорачува следење на нивоата на ензимите на црниот дроб.

Хепатални настани

Пост-маркетиншки извештаи за хепатална инсуфициенција, исто така, биле пријавени кај пациенти без претходно постоечко хепатално заболување или други препознатливи ризик фактори (погледнете во точка 4.8). Следењето на црнодробните ензими треба да се земе во предвид кај сите пациенти, независно од постоечката хепатална дисфункција или други ризик фактори.

Пациенти со ко-инфекција со ХИВ и вирус на хепатитис Б (HBV) или хепатитис Ц (HCV)

Кај пациентите со хроничен хепатитис Б или Ц истовремено третирани со CART, има зголемен ризик од појава на сериозни и потенцијално фатални несакани хепатални дејства.

Лекарите треба да се повикаат на тековните упатства за лекување на ХИВ за оптимална терапија на ХИВ инфекцијата кај пациенти ко-инфицирани со HBV.

Во случај на истовремена антивирусна терапија за хепатитис Б или Ц, ве молиме, исто така, да се повикате на соодветниот Збирен извештај за особините на овие лекови.

Безбедноста и ефикасноста на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не биле испитувани за терапија на хронична HBV инфекција. Емтрицитабин и тенофовир поединечно и во комбинација покажале активност против HBV во фармакодинамските студии (погледнете во точка 5.1). Ограниченото клиничко искуство укажува дека емтрицитабин и тенофовир дисопроксил имаат анти-HBV активност кога се користат во комбинираната антиретровирусна терапија за контрола на инфекцијата ХИВ. Прекинувањето на терапијата со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај пациенти ко-инфицирани со ХИВ и HBV може да предизвика тешки акутни егзацербации на хепатитисот. Пациентите ко-инфицирани со ХИВ и HBV кои ја прекинуваат терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка мора внимателно да се следат со клинички и лабораториски мониторинг најмалку четири месеци по прекилот на терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Доколку е соодветно, можно е продолжување на терапијата против хепатитис Б. Кај пациенти со напредно заболување на црниот дроб или цироза, прекилот на терапијата не се препорачува, затоа што егзацербацијата на хепатитисот по терапијата може да доведе до хепатална декомпензација.

Пролонгација на QTc интервалот

Пролонгација на QTc интервалот е забележана при употреба на ефавиренц (погледнете во точка



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

4.5 и 5.1). За пациенти со зголемен ризик за Torsade de Pointes или кои се на терапија со лекови кои се ризични за настанување на Torsade de Pointes, треба да земете во предвид алтернативна терапија за Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка .

Психијатриски симптоми

Несакани психијатриски дејства биле пријавени кај пациенти третирани со ефавиренц. Пациентите со претходна историја на психијатриски нарушувања се чини дека се изложени на поголем ризик од појава на сериозни несакани психијатриски дејства. Особено, тешката депресија е почеста кај оние со историја на депресија. Исто така, постојат постмаркетиншки извештаи за тешка депресија, смрт со самоубиство, заблуди, однесување што наликува на психотично однесување и кататонија. Пациентите треба да се советуваат дека доколку доживеат симптоми како што се тешка депресија, психоза или самоубиствени идеи, тие треба веднаш да го контактираат својот лекар за да ја проценат можноста дали симптомите можат да бидат поврзани со употребата на ефавиренц и доколку е така, да се утврди дали ризикот на континуираната терапија ги надминува придобивките (погледнете во точка 4.8).

Симптоми на нервниот систем

Симптомите вклучуваат, но не се ограничуваат на, вртоглавица, несоница, сомноленција, нарушена концентрација и абнормално сонување, кои се често пријавени несакани дејства кај пациенти кои во клиничките студии примале доза на ефавиренц од 600 mg дневно. Вртоглавицата била забележана и во клиничките студии со емтрицитабин и тенофовир дисопроксил. Главоболката била пријавена во клиничките студии со емтрицитабин (погледнете во точка 4.8). Симптомите на нервниот систем поврзани со ефавиренц обично започнуваат во текот на првите еден или два дена од терапијата и генерално се повлекуваат по првите две до четири недели. Пациентите треба да бидат информирани дека доколку се појават, овие чести симптоми најверојатно ќе се подобрат со продолжената терапија и не предвидуваат последователен почеток на некој од поретките психијатриски симптоми.

Напади

Конвулзии биле забележани кај пациентите кои примале ефавиренц, генерално во присуство на медицинска историја на напади. Кај пациентите кои истовремено примаат антиконвулзивни лекови примарно метаболизирани од страна на црниот дроб, како што се фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, може да биде потребно периодично следење на нивоата на плазмата. Во една студија за интеракции на лекот, плазматските концентрации на карбамазепин се намалиле кога карбамазепин бил ко-администриран со ефавиренц (погледнете во точка 4.5). Потребна е претпазливост кај секој пациент со историја на напади.

Ренално нарушување

Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува кај пациенти со умерено или тешко ренално нарушување (креатинин клиренс <50 ml/min). Кај пациентите со умерено или тешко ренално нарушување, потребно е прилагодување на дозата на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил кое не може да се постигне со комбинираната таблета (погледнете во точките 4.2 и 5.2). Употребата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се избегнува со истовремена или по неодамнешна употреба на нефротоксични лекови. Ако е неопходна истовремена употреба на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и нефротоксични агенси (на пр. аминогликозиди, амфотерицин Б, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир, интерлеукин-2), бубрежната функција мора да се следи на неделни интервали (погледнете во точка 4.5).

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Пријавени се случаи на акутна ренална инсуфициенција по започнување на високи дози или на терапија со комбинирани нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) кај пациенти третирани со тенофовир дисопроксил и со ризик фактори за ренална дисфункција. Ако лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се администрира истовремено со НСАИЛ, треба соодветно да се следи реналната функција.

Пријавени се ренална инсуфициенција, ренално нарушување, покачен креатинин, хипофосфатемија и проксимална тубулопатија (вклучувајќи и Фанкони синдром) при употребата на тенофовир дисопроксил во клиничката пракса (погледнете во точка 4.8).

Се препорачува креатинин клиренсот да се одреди кај сите пациенти пред да се започне терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, додека бубрежната функција (креатинин клиренс и серумски фосфат) исто така треба да се следат по две до четири недели од терапијата, по три месеци од терапијата и на секои три до шест месеци подоцна, кај пациенти без бубрежни ризик фактори. Кај пациенти со историја на бубрежна дисфункција или кај пациенти кај кои постои ризик од појава на ренална дисфункција, потребно е почесто следење на реналната функција.

Ако нивото на серумски фосфат е $<1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатинин клиренсот се намали на $<50 \text{ ml/min}$ кај било кој пациент кој го прима лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, реналната функција мора да се преиспита во рок од една недела, вклучувајќи и мерења на концентрациите на гликоза во крвта, на калиум во крвта и на гликоза во урината (погледнете во точка 4.8, за проксимална тубулопатија). Поради тоа што лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е комбиниран производ и интервалот на дозирање на индивидуалните компоненти не може да се промени, терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка мора да биде прекината кај пациенти со потврден креатинин клиренс $<50 \text{ ml/min}$ или намалување на серумскиот фосфат до $<1.0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Прекинувањето на терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка исто така треба да се земе во предвид во случај на прогресивно намалување на бубрежната функција, кога не е утврдена друга причина. Кога е индициран прекин на терапијата со една од компонентите на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка или доколку е потребна модификација на дозата, достапни се посебни препарати на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил.

Дејство на коските

Тенофовир дисопроксил може исто така да предизвика намалување на минералната густина на коските (BMD).

Во една 144-неделна контролирана клиничка студија во која биле споредувани тенофовир дисопроксил со ставудин во комбинација со ламивудин и ефавиренц, кај наивни пациенти на антиретровирусна терапија, забележано е мало намалување на BMD на колкот и 'рбетот во двете третирани групи. Намалувањето на BMD на 'рбетот и промените на коскените биомаркери од почетната вредност биле значително поголеми кај групата третирана со тенофовир дисопроксил, мерено во 144-та недела. Намалувањето на BMD на колкот било значително поголемо кај оваа група, по 96-неделна терапија. Сепак, немало зголемен ризик од фрактури или докази за клинички значајни коскени абнормалности во текот на 144 недели.

Во други студии (проспективни и накрсни), најзначајните намалувања на коскената минерална густина биле забележани кај пациенти третирани со тенофовир дисопроксил како дел од режимот кој содржи засилен протеаза инхибитор. Генерално, со оглед на абнормалностите на коските кои се асоцирани со употребата на тенофовир дисопроксил и ограничувањата на

1:3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

долгорочните податоци за влијание на тенофовир дисопроксил на здравјето на коските и ризикот од фрактури, треба да се земат во предвид алтернативни терапевтски режими кај пациенти со остеопороза кои имаат висок ризик од појава на фрактури.

Неправилности на коските како што се остомалација која може да се манифестира како перзистентна болка во коските или болка која се влошува и која ретко може да придонесе за настанување на фрактури може да се асоцирани со употреба на тенофовир дисопроксил индуцирана проксимална ренална тубулопатија (погледнете во точка 4.8).

Генерално, со оглед на абнормалностите на коските поврзани со употреба на тенофовир дисопроксил и ограничувањата на податоците од долготрајна употреба и влијание на тенофовир дисопроксил врз здравјето на коските и ризикот за фрактура, треба да се смета на алтернативна терапија кај пациенти кои имаат остеопороза и кои се со висок ризик за фрактури.

Ако постојат сомнежи или се детектираат коскени абнормалности, треба да се остварат соодветни консултации.

Кожни реакции

Бил пријавен благ до умерен исип при терапијата со индивидуалните компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил. Исипот поврзан со компонентата ефавиренц вообичаено се повлекува со континуирана терапија. Соодветните антихистаминици и/или кортикостероиди може да ја подобрат подносливоста и да го забрзаат повлекувањето на исипот. Кај помалку од 1% од пациентите третирани со ефавиренц, пријавена е појава на тежок исип поврзан со пликови, влажна десквамација или улцерација (погледнете во точка 4.8). Инциденцата на еритема мултиформе или Стивенс-Џонсонов синдром била приближно 0,1%. Терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка мора да се прекине кај пациенти кои ќе развијат тежок исип поврзан со пликови, десквамација, мукозна инволвираност или треска. Искуството со ефавиренц кај пациенти кои ја прекинале терапијата со други антиретровирусни лекови од класата на NNRTI е ограничено. Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува кај пациенти кои претходно имале кожна реакција опасна по животот (на пр. Стивенс-Џонсонов синдром) додека биле на терапија со NNRTI.

Параметри на телесната тежина и метаболизмот

За време на антиретровирусната терапија може да дојде до зголемување на телесната тежина и на нивоата на липиди и гликоза во крвта. Ваквите промени може делумно да се поврзат со контролата на болеста и начинот на живот. За липидите, во некои случаи постојат докази за дејство на терапијата, додека за зголемувањето на телесната тежина не постојат силни докази кои ја поврзуваат оваа појава со некоја посебна терапија. За следењето на липидите и гликозата во крвта треба да се повикате на воспоставените препораки за терапија на ХИВ. Липидните нарушувања треба да се третираат како што е клинички соодветно.

Митохондријална дисфункција по изложеност *in utero*

Нуклеозидните(нуклеотидните) аналози може да влијаат на митохондријалната функција со променлив степен, што е најизразено со ставудин, диданозин и зидовудин. Има извештаи за митохондријална дисфункција кај ХИВ негативни доенчиња изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози; Тие претежно се однесувале на терапијата со режими кои содржат зидовудин. Главните несакани дејства кои биле пријавени се хематолошки нарушувања (анемија, неутропенија) и метаболни нарушувања (хиперлактатемија, хиперлипидемија). Овие настани често пати биле минливи. Ретко биле пријавени и невролошки нарушувања со задоцнет почеток (хипертонија, конвулзии, абнормално однесување). Во



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

моментов не се знае дали таквите невролошки нарушувања се минливи или трајни. Овие наоди треба да се земат во предвид за секое дете кое е изложено *in utero* на нуклеозидни- (нуклеотидни) аналози кај кои постојат тешки клинички наоди од непозната етиологија, особено невролошки наоди. Овие наоди не влијаат на тековните национални препораки за употреба на антиретровирусна терапија кај бремени жени за да се спречи вертикалниот пренос на ХИВ.

Синдром на имуна реактивација

Кај пациенти инфицирани со ХИВ со тежок имунолошки дефицит за време на започнувањето на комбинираната антиретровирусна терапија (CART), може да се појави воспалителна реакција на асимптоматски или резидуални опортунистички патогени, и да предизвика сериозни клинички состојби или влошување на симптомите. Обично, ваквите реакции се забележани во првите недели или месеци од започнувањето на CART. Релевантни примери се цитомегаловирусен ретинитис, генерализирани и/или фокални микобактериски инфекции и пневмонија предизвикана од *Pneumocystis jirovecii*. Треба да се разгледаат сите воспалителни симптоми и да се воспостави терапија доколку е потребно.

Автоимуните заболувања (како што е Гравесовата болест и автоимуниот хепатитис), исто така, било пријавено дека се појавуваат во состојба на имунолошка реактивација. Сепак, пријавеното време на почеток е доста променливо и овие настани може да се појават повеќе месеци по започнувањето на терапијата

Остеонекроза

Иако за етиологијата се смета дека може да биде од повеќе фактори (вклучувајќи употреба на кортикостероиди, консумација на алкохол, тешка имуносупресија, повисок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза биле пријавени особено кај пациенти во напреден стадиум на ХИВ болест и/или долготрајна изложеност на комбинирана антиретровирусна терапија (CART). Пациентите треба да се советуваат да побараат медицинска помош доколку почувствуваат болки или тегоби во зглобовите, вкочанетост во зглобовите или тешкотии при движењето.

Пациенти со ХИВ-1 мутации

Треба да се избегнува употребата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај пациенти со ХИВ-1 кој ги содржи мутациите K65R, M184V/I или K103N (погледнете во точките 4.1 и 5.1).

Постари лица

Комбинацијата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не е испитувана кај пациенти на возраст над 65 години. Кај постарите пациенти постои поголема веројатност да се појави намалена хепатална или бубрежна функција, па затоа треба да се внимава при лекувањето на постари пациенти со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во точка 4.2).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Поради тоа што лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка содржи ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил, сите интеракции кои биле идентификувани за овие лекови поединечно, може да се појават и со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Студиите за интеракции со овие лекови се спроведени само кај возрасни.

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Како фиксно дозна комбинација, лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со други лекови кои ги содржат компонентите, емтрицитабин или тенофовир дисопроксил. Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира со производи кои содржат ефавиренц, освен ако тоа е потребно за прилагодување на дозата, на пример, со рифампицин (погледнете во точка 4.2). Поради сличности со емтрицитабин, лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со други аналози на цитидин, како што е ламивудин. Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со адефовир дипивоксил или со лекови кои содржат тенофовир алафенамид.

Ефавиренц е *in vivo* индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1. Соединенијата што се супстрати на овие ензими може да имаат намалени плазматски концентрации кога се администрираат истовремено со ефавиренц. Ефавиренц може да биде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; Сепак, инхибицијата била исто така забележана и *in vitro* и вкупното дејство на ко-администрацијата со супстрати на овие ензими не е јасен (погледнете во точка 5.2).

Коадминистрација на ефавиренц со метамизол, кој е индуктор на ензимите за метаболизирање вклучително CYP2B6 и CYP3A4 може да предизвика намалување на концентрациите во плазмата на ефавиренц со потенцијално намалување на клиничката ефикасност. Затоа потребна е претпазливост кога се администрираат истовремено метамизол и ефавиренц; потребно е да се мониторираат соодветно клиничкиот одговор и/или нивото на лекот.

Изложеноста на ефавиренц може да се зголеми кога се дава со лекови (на пример, ритонавир) или со храна (на пример, сок од грејпфрут), кои ја инхибираат активноста на CYP3A4 или CYP2B6. Соединенијата или хербалните препарати (на пример екстракти од гинко билоба и кантарион) кои ги индуцираат овие ензими, може да доведат до намалени плазматски концентрации на ефавиренц. Истовремената употреба на кантарион е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3). Истовремената употреба на екстракти од гинко билоба не се препорачува (погледнете во точка 4.4).

Студиите *in vitro* и клиничките студии на фармакокинетски интеракции покажаа дека потенцијалот за интеракции посредувани од CYP, во кои се вклучени емтрицитабин и тенофовир дисопроксил со други лекови е низок.

Тест за интеракција со канабиноиди

Ефавиренц не се врзува за канабиноидните рецептори. Кај незаразени и ХИВ заразени поединци кои примале ефавиренц во некои скрининг анализи биле пријавени лажно-позитивни резултати во урината од тестот за интеракција со канабиноиди. Во такви случаи се препорачува потврдување на тестирањето со некој поспецифичен метод, како што се гасна хроматографија/масена спектрометрија.

Истовремената употреба е контраиндицирана

Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не смее да се администрира истовремено со терфенадин, астемизол, цисаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерготни алкалоиди (на пример, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), поради тоа што инхибицијата на нивниот метаболизам може да доведе до сериозни настани кои се опасни по животот (погледнете во точка 4.3).

Елбасвир/гразопревир

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Ко-администрација на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со елбасвир/гразопревир е контраиндицирана затоа што може да доведе до губење на вирусолошкиот одговор на елбасвир/гразопревир (погледнете во точка 4.3 и табела 1).

Вориконазол

Ко-администрацијата на стандардни дози на ефавиренц и вориконазол е контраиндицирана. Поради тоа што лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е лек со комбинација од фиксни дози, дозата на ефавиренц не може да се промени; Затоа, вориконазол и лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не смеат да се администрираат истовремено (погледнете во точка 4.3 и Табела 1).

Кантарион (*Hypericum perforatum*)

Ко-администрацијата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и кантарион или билни лекови што содржат кантарион е контраиндицирана. Со истовремена употреба на кантарион може да се намалат нивоата на ефавиренц во плазмата, поради индукција на ензимите кои ги метаболизираат лековите и/или транспортните протеини од страна на кантарион. Доколку пациентот веќе зема кантарион, терапијата со кантарион треба да се прекине, треба да се проверат нивоата на вирусот и, доколку е можно, нивоата на ефавиренц. Нивоата на ефавиренц може да се зголемат при запирање на терапијата со кантарион. Индуктивното дејство на кантарион може да продолжи да трае најмалку 2 недели по престанокот на терапијата (погледнете во точка 4.3).

Лекови кои ги пролонгираат QT интервалот

Ко-администрацијата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е контраиндицирана со лекови за кои е познато дека го пролонгираат QTc интервалот и можат да доведат до Torsade de Pointes, како што се: антиаритмици од класа IA и III, неуролептици и антидепресиви, некои антибиотици кои ги вклучуваат следните класи на лекови: макролиди, флуорокинолони, имидазол, и триазолни антифунгални лекови, некои антихистаминици кои не предизвикуваат седација (терфенадин, астемизол), дисаприд, флекаинид, некои лекови против маларија и метадон (погледнете во точка 4.3).

Истовремената употреба не се препорачува

Атазанавир/ритонавир

Не се достапни доволно податоци за да се направи препорака за дозирање за атазанавир/ритонавир во комбинација со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил. Затоа не се препорачува истовремена администрација на комбинацијата атазанавир/ритонавир и лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во Табела 1).

Диданозин

Истовремената администрација на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и диданозин не се препорачува (погледнете во Табела 1).

Софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

Не се препорачува ко-администрација на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (погледнете во точка 4.4 и табела 1).

Лекови кои се елиминираат ренално

Поради тоа што емтрицитабин и тенофовир примарно се елиминираат преку бубрежите, истовремената администрација на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со лекови кои ја намалуваат бубрежната функција или се конкурентни во однос на



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

активната тубуларна секреција (на пример, цидофовир) може да ги зголеми серумските концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или ко-администрираните лекови.

Употребата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се избегнува со истовремена или по неодамнешна употреба на нефротоксични лекови. Некои примери вклучуваат, но не се ограничени на, аминогликозиди, амфотерицин Б, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлеукин-2 (погледнете во точка 4.4).

Празиквантел

Истовремена употреба со празиквантел не се препорачува како резултат на значителна намалување на концентрацијата во плазмата на празиквантел, со ризик за неуспешност на терапијата како резултат на зголемен хепатален метаболизам од ефавиренц. Во случај комбинацијата да е потребна, може да се смета на зголемување на дозата на празиквантел.

Други интеракции

Интеракциите помеѓу ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил или неговите индивидуални компоненти и други лекови кои се наведени во Табела 1 подолу (зголемувањето е означено како "↑", намалувањето како "↓", нема промена како "↔", двапати дневно како "b.i.d", еднаш дневно како "q.d." и еднаш на секои 8 часа како "q8h"). Доколку е достапно, интервалите на 90% доверливост се прикажани во загради.

Табела 1: Интеракции помеѓу ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и неговите индивидуални компоненти со други лекови

Лекови според терапевтски области	Дејство на нивоата на лекот Средна промена на AUC, C _{max} , C _{min} со интервали на 90% доверливост доколку е достапно (механизам)	Препораки во однос на ко-администрацијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дисопроксил 245 mg)
АНТИИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ		
Антивируни лекови против ХИВ		
Протеаза инхибитор		
Атазанавир/ ритонавир / Тенофовир дисопроксил (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% (↓ 42 до ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 до ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 до ↑ 10) Истовремената администрација на атазанавир/ ритонавир со тенофовир резултирала со зголемена изложеност на тенофовир.	Истовремената администрација на атазанавир/ритонавир и лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува.



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	Повисоките концентрации на тенофовир може да ги потенцираат несаканите дејства поврзани со тенофовир, вклучувајќи ги и реналните нарушувања.	
Атазанавир/ ритонавир/ Ефавиренц (400 mg q.d./100 mg q.d./ 600 mg q.d., сите администрирани со храна)	Атазанавир (навечер): AUC : $\leftrightarrow$ * ($\downarrow$ 9% до $\uparrow$ 10%) C _{max} : $\uparrow$ 17% * ($\uparrow$ 8 до $\uparrow$ 27) C _{min} : $\downarrow$ 42% * ($\downarrow$ 31 до $\downarrow$ 51)	
Атазанавир/ритонавир / Ефавиренц (400 mg q.d. / 200 mg q.d./ 600 mg q.d., сите администрирани со храна)	Атазанавир (навечер): AUC: $\leftrightarrow$ */** ($\downarrow$ 10% до $\uparrow$ 26%) C _{max} : $\leftrightarrow$ */** ($\downarrow$ 5% до $\uparrow$ 26%) C _{min} : $\uparrow$ 12% */** ($\downarrow$ 16 до $\uparrow$ 49) (индукција на CYP3A4). * Во споредба со атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg q.d. во вечерните часови без ефавиренц. Ова намалување на C _{min} на атазанавир може негативно да влијае на ефикасноста на атазанавир. **врз основа на споредба на историски податоци. Не се препорачува ко-администрација на ефавиренц со атазанавир/ритонавир.	
Атазанавир/ритонавир / Емтрицитабин	Интеракција не е изучувана.	
Дарунавир / ритонавир / Ефавиренц (300 mg bid */100 mg bid / 600 mg q.d.) * пониски од препорачаните дози; слични наоди се очекуваат со препорачаните дози.	Дарунавир: AUC: $\downarrow$ 13% C _{min} : $\downarrow$ 31% C _{max} : $\downarrow$ 15% (индукција на CYP3A4) Ефавиренц: AUC: $\uparrow$ 21% C _{min} : $\uparrow$ 17%	Лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка во комбинација со дарунавир/ритонавир 800/100 mg еднаш дневно може да резултира со вредности на C _{min} на дарунавир пониски од оптималните. Доколку лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	C _{max} : ↑ 15% (инхибиција на CYP3A4)	Крка треба да се користи во комбинација со дарунавир /ритонавир, треба да се користи режимот на дарунавир/ритонавир од 600/100 mg двапати дневно. Дарунавир/ритонавир треба да се користи со претпазливост во комбинација со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Погледнете за ритонавир во долниот ред. Може да биде индициран мониторинг на бубрежната функција, особено кај пациенти со постоечка системска или бубрежна болест, или кај пациенти кои земаат нефротоксични лекови.
Дарунавир/ритонавир / Тенофовир дисопроксил (300 mg bid */100 mg bid / 245 mg q.d.) * пониска од препорачаната доза	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Дарунавир/ритонавир / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана. Врз основа на различните патишта на елиминација, не се очекува никаква интеракција.	Лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка и фосампренавир/ритонавир може да се администрираат истовремено без прилагодување на дозата. Погледенете за ритонавир во долниот ред.
Фосампренавир/ритонавир / Ефавиренц (700 mg/100 mg/600 mg q.d.)	Нема клинички значајна фармакокинетска интеракција.	
Фосампренавир/ритонавир / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Фосампренавир/ритонавир / Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	Не се достапни доволно податоци за да се направи препорака за дозирање за индинавир, при истовремена терапија со лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка. Клиничкото значење на намалените концентрации на индинавир не е утврдено, но треба да се земе во предвид магнитудата на забележаната фармакокинетска интеракција при изборот на режим кој содржи и ефавиренц, компонента на лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка и индинавир.
Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Ефавиренц : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Индинавир: AUC: ↓ 31% (↓ 8 до ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Слично намалување на изложеноста на индинавир било забележано кога индинавир 1000 mg q8h бил администриран со ефавиренц 600 mg q.d. (индукција на CYP3A4) За истовремена администрација на ефавиренц со ниски дози на ритонавир во комбинација со протеаза инхибитор, погледнете во делот за ритонавир подолу.	
Индинавир/Емтрицитабин (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Индинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Емтрицитабин:	



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Индинавир/Тенофовир дисопроксил (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Индинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Лопинавир/ритонавир / Тенофовир дисопроксил (400 mg/100 mg/245 mg q.d.)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% (↑ 25 до ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 до ↑ 66) Повисоките концентрации на тенофовир може да ги потенцираат несаканите дејства поврзани со тенофовир, вклучувајќи ги и реналните нарушувања.	Не се достапни доволно податоци за да се направи препорака за дозирање за лопинавир/ритонавир при истовремена терапија со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка. Истовремената администрација на лопинавир/ритонавир и лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува.
Лопинавир/ритонавир меки капсули или орален раствор/Ефавиренц	Има значително намалување на изложеноста на лопинавир, за кое е потребно прилагодување на дозата на лопинавир/ритонавир. Кога се користеле лопинавир/ ритонавир 533/133 mg (меки капсули) два пати дневно во комбинација со ефавиренц и два NRTIs, дошло до слични концентрации на лопинавир во плазмата во споредба со лопинавир/ритонавир (меки капсули) 400/100 mg два пати дневно без ефавиренц (историски податоци) .	
Лопинавир/ритонавир таблети/Ефавиренц (400/100 mg bid/600 mg q.d.) (500/125 mg/600 mg q.d.)	Концентрации на лопинавир: ↓ 30-40%	

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	Концентрации на лопинавир: слични на лопинавир/ ритонавир 400/100 mg два пати дневно без ефавиренц. Неопходно е прилагодување на дозата на лопинавир/ ритонавир кога се даваат со ефавиренц. За истовремена администрација на ефавиренц со ниски дози на ритонавир во комбинација со протеаза инхибитор, погледнете во делот за ритонавир подолу.	
Лопинавир/ритонавир / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Ритонавир /Ефавиренц (500 mg bid/600 mg q.d.)	Ритонавир: Утрински AUC: ↑ 18% (↑ 6 до ↑ 33) Вечерен AUC: ↔ Утрински C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 до ↑ 38) Вечерен C_{max}: ↔ Утрински C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 до ↑ 86) Вечерен C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 до ↑ 50) Ефавиренц: AUC: ↑ 21% (↑ 10 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 до ↑ 46) (инхибиција на CYP-посредуваниот оксидативен метаболизам) Кога ефавиренц бил даван со доза на ритонавир од 500 mg или 600 mg два пати дневно, комбинацијата не била добро толерирана (на пример, се појавиле вртоглавица, гадење,	Не се препорачува ко-администрација на ритонавир во дози од 600 mg и лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Кога се користи лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка со ниски дози на ритонавир, треба да се има во предвид можноста за зголемување на инциденцата на несакани дејства поврзани со ефавиренц, поради можна фармакодинамска интеракција. 

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	парестезија и покачени црнодробни ензими). Не се достапни доволно податоци за толерантноста на ефавиренц со ниски дози на ритонавир (100 mg, еднаш или два пати дневно).	
Ритонавир/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Ритонавир/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Саквинавир/ритонавир / Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана. За истовремената администрација на ефавиренц со ниски дози на ритонавир во комбинација со протеаза инхибитор, погледнете го делот за ритонавир погоре.	Не се достапни доволно податоци за да се направи препорака за дозирање за саквинавир/ритонавир при истовремена употреба со лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка. Истовремената администрација на саквинавир/ритонавир и лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува. Употребата на лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка во комбинација со саквинавир како единствен протеазен инхибитор не се препорачува.
Саквинавир/ритонавир / Тенофовир дисопроксил	Не дошло до клинички значајни фармакокинетски интеракции кога тенофовир дисопроксил бил истовремено администриран со саквинавир, засилен со ритонавир.	
Саквинавир/ритонавир / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
CCR5 антагонист		
Маравирок/Ефавиренц (100 mg bid/600 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 до ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 до ↓ 62) Концентрациите на ефавиренц не се измерени, не се очекува дејство.	Погледнете го Збирниот извештај за особините на лекот што содржи маравирок.
Маравирок/Тенофовир дисопроксил (300 mg/245 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Концентрациите на ефавиренц не се измерени, не се очекува дејство.	



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Маравирок/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Интеграза трансфер инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg единечна доза/-)	Ралтегравир: AUC: ↓ 36% C12h: ↓ 21% Cmax: ↓ 36% (индукција на UGT1A1)	Лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка и ралтегравир може да се администрираат истовремено без прилагодување на дозата.
Ралтегравир/Тенофовир дисопроксил (400 mg bid / -)	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C12h: ↑ 3% Cmax: ↑ 64% (непознат механизам на интеракција) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C12h: ↓ 13% Cmax: ↓ 23%	
Ралтегравир/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза и Не-нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза - NRTIs и NNRTIs		
NRTIs/Ефавиренц	Специфични студии за интеракции не се вршени со ефавиренц и NRTIs, освен со ламивудин, зидовудин и тенофовир дисопроксил . Не се пронајдени клинички значајни интеракции и не се очекува да се појават поради тоа што NRTIs се метаболизираат преку различна рута од ефавиренц и веројатно нема да се конкурентни во однос на истите метаболни ензими и патеки на елиминација.	Поради сличноста помеѓу ламивудин и емтрицитабин, компонента на лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка, лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со ламивудин (погледнете во точка 4.4).
NNRTIs/Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана.	Поради тоа што употребата на два NNRTIs не покажала корист во однос на ефикасноста и безбедноста, не се препорачува ко-администрација на лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка и некој друг NNRTIs.
Диданозин/Тенофовир дисопроксил		Не се препорачува ко-администрација на лекот Ефавиренц/
Диданозин/Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана.	Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и диданозин. Зголемена системска

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Диданозин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	експозиција на диданозин може да ги зголеми несаканите реакции поврзани со употреба на диданозин. Во ретки случаи биле пријавени панкреатитис и млечна ацидоза, кои понекогаш биле фатални. Ко-администрација на тенофовир дисопроксил и диданозин во дневна доза од 400 mg е асоцирано со значително намалување на CD4 бројот на клетки, можно како резултат на интрацелуларна интеракција која го зголемува фосфорилираниот (активен) диданозин. Намалена доза од 250 mg диданозин ко администриран со терапија на тенофовир дисопроксил е асоцирана со случаи на високи стапки на вирусолошка инсуфициенција во рамките на неколку тестирани комбинации за терапија на ХИВ-1 инфекција.
------------------------	-------------------------------	--

Антивирусни лекови против Хепатитис Ц

Елбасвир/Гразопревир + Ефавиренц	Елбасвир: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4 или P-gr индукција – дејство на елбасвир) Гразопревир: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4 или P-gr индукција – дејство на гразопревир) Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Ко-администрација на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со елбасвир/гразопревир е контраиндицирана затоа што може да доведе до губење на вирусолошкиот одговор на елбасвир/гразопревир. Овој недостаток на вирусолошкиот одговор е како резултат на значајното намалување на плазма концентрацијата на елбасвир/гразопревир предизвикана од CYP3A4 или P-gr индукцијата. Прочитајте за повеќе информации во Збирниот извештај за особините на лекот за елбасвир/гразопревир.
Глекапревир/Пибрентасвир/Ефавиренц	Очекувано: Глекапревир: ↓ Пибрентасвир: ↓	Истовремена администрација на глекапревир/пибрентасвир заедно со ефавиренц, кој е дел од Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, може значително да ја намали концентрацијата во плазмата на глекапревир и пибрентасвир, што доведува до намалено терапевтско дејство. Не се препорачува коадминистрација на глекапревир/пибрентасвир



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

		со Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. За дополнителни информации погледнете ги информациите за препишување на глекапревир/пибрентасвир.
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg / 400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) Ледипасвир	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 до ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 до ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 до ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 127 до ↑ 197)	Не е препорачливо прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи ги и реналните нарушувања. Реналната функција треба внимателно да се следи (погледнете во точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg / 100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 до ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 до ↓	Истовремената администрација на лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир се очекува да ги намали плазматските концентрации на велпатасвир и воксилапревир. Не се препорачува ко-администрација на лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со софосбувир / велпатасвир или софосбувир / велпатасвир/ воксилапревир (погледнете во точка

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	48) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)	4.4).
софосбувир / велпатасвир/ воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + ефавиренц/емтрицитабин/тенофови р дисопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Интеракции простудирани само за софосбувир/велпатасвир. <i>Очекувано:</i> воксилапревир:↓	
Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10) GS331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 до ↑ 16) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 до ↑ 45) C _{min} : ↔	Лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка и софосбувир може да се ко- администрираат без прилагодување на дозата
Антибиотици		
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg bid/400 mg q.d.)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39% (↓ 30 до ↑ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34% (↑ 18 до ↑	Клиничкото значење на овие промени во нивоата во плазмата на кларитромицин не е познато. Може да се земат во предвид алтернативи на кларитромицин (на пр. азитромицин). Други макролидни антибиотици, како што е еритромицин, не биле испитувани во комбинација со лекот Ефавиренц/

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 до ↑ 19) (индукција на CYP3A4) Исип се појавил кај 46% од неинфицираните волонтери кои примале ефавиренц и кларитромицин.	Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.
Кларитромицин / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Кларитромицин / Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Антимикробактериски лекови		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Рифабутин: AUC: ↓ 38% (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 до ↑ 1) (индукција на CYP3A4)	Дневната доза на рифабутин треба да се зголеми за 50% кога се дава заедно со лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка. Треба да се земе во предвид удвојување на дозата на рифабутин во режимите каде што рифабутин се дава 2 или 3 пати неделно во комбинација со лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка. Клиничкото дејство на ова прилагодување на дозата не е адекватно проценет. Треба да се земе во предвид индивидуалната толеранција и виролошкиот одговор при прилагодувањето на дозата (погледнете во точка 5.2).
Рифабутин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Рифабутин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26% (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 до ↓ 46) (индукција на CYP3A4 и CYP2B6)	Кога лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се зема со рифампицин кај пациенти со телесна тежина поголема од 50 kg, дополнителна доза од 200 mg/ден (вкупно 800 mg) на ефавиренц може да обезбеди изложеност слична на дневната доза на ефавиренц од 600 mg кога се зема без рифампицин.
Рифампицин/Тенофовир дисопроксил (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Рифампицин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Клиничкото дејство на ова прилагодување на дозата не е адекватно проценето. Треба да се земе во предвид индивидуалната толеранција и виролошкиот одговор при прилагодувањето на дозата (погледнете во точка 5.2). Не се препорачува
Рифампицин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е	

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	изучувана.	прилагодување на дозата на рифампицин кога се дава заедно со лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка.
Антифунгални лекови		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg bid/600 mg q.d.)	Итраконазол: AUC: ↓ 39% (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 до ↓ 58) (намалување на концентрациите на итраконазол : индукција на CYP3A4) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37% (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Поради тоа што не може да се одреди дозна препорака за итраконазол кога се користи заедно со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка, треба да се разгледа алтернативна антифунгална терапија.
Итраконазол/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	Треба да се избегнува истовремена употреба на посаконазол и лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, освен ако користа за пациентот го надминува ризикот.
Итраконазол /Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Посаконазол/Ефавиренц (- /400 mg q.d.)	Посаконазол: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (индукција на UDP-G)	
Посаконазол/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	Поради тоа што лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е производ со комбинација од фиксни дози, дозата на ефавиренц не може да се менува; Затоа, вориконазол и лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не смеат да се ко-администрираат.
Посаконазол/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Вориконазол/Ефавиренц (200 mg bid /400 mg q.d.)	Вориконазол: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Ефавиренц: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (конкурентна инхибиција на оксидативниот метаболизам) Истовремената администрација на стандардни дози на	

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	ефавиренц и вориконазол е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).	
Вориконазол/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Вориконазол/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Лекови против маларија		
Артемтер/Лумефантрин / Ефавиренц (таблета од 20/120 mg, 6 дози од 4 таблети, секоја на 3 дена/600 mg q.d.)	Артемтер: AUC: ↓ 51% Cmax: ↓ 21% Дихидроартемизинин (активен метаболит): AUC: ↓ 46% Cmax: ↓ 38% Лумефантрин: AUC: ↓ 21% Cmax: ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17% Cmax: ↔ (индукција на CYP3A4)	Поради тоа што намалените концентрации на артемтер, дихидроартемизинин, или лумефантрин може да резултираат со намалување на антималаричната ефикасност, се препорачува претпазливост кога лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и таблетите артемтер/лумефантрин се администрираат истовремено.
Артемтер/Лумефантрин / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Артемтер/Лумефантрин / Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg единечна доза/ 600 mg q.d.)	Атоваквон: AUC: ↓ 75% (↓ 62 до ↓ 84) Cmax: ↓ 44% (↓ 20 до ↓ 61) Прогванил: AUC: ↓ 43% (↓ 7 до ↓ 65) Cmax: ↔	Треба да се избегнува истовремена администрација на атоваквон/ прогванил со лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
АНТИКОНВУЛЗИВИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27% (↓ 20 до ↓ 33) Cmax: ↓ 20% (↓ 15 до ↓ 24) Cmin: ↓ 35% (↓ 24 до ↓ 44)	Не може да се одреди препорака за дозирањето на лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со карбамазепин. Треба да се размисли за алтернативен антиконвулзив. Нивоата на карбамазепин во плазмата треба да се



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	Ефавиренц: AUC: ↓ 36% (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 до ↓ 53) (намалување на концентрациите на карбамазепин: индукција на CYP3A4, намалување на концентрациите на ефавиренц: индукција на CYP3A4 и CYP2B6) Истовремената администрација на повисоки дози на ефавиренц или карбамазепин не е проучена.	следат периодично.
Карбамазепин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Карбамазепин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулзиви, кои се супстрати на изоензимите на CYP	Интеракциите со ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дисопроксил не се изучувани. Постои потенцијал за намалување или зголемување на плазматските концентрации на фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулзиви, кои се супстрати на изоензимите на CYP при ко-администрација со ефавиренц.	Кога лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се ко-администрира со некој антиконвулзив, кој е супстрат на изоензимите на CYP, треба да се спроведе периодично следење на нивоата на антиконвулзивот.
Валпроична киселина/Ефавиренц (250 mg bid/600 mg q.d.)	Не постои клинички значајно дејство врз фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените податоци сугерираат дека нема клинички значајно дејство врз фармакокинетиката на валпроична киселина.	Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и валпроична киселина може да се администрираат истовремено без прилагодување на дозата. Пациентите треба да се набљудуваат за контрола на напади.

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Валпроична киселина/ Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка и вигабатрин или габапентин може да се комбинираат без прилагодување на дозата.
Валпроична киселина/ Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Вигабатрин/Ефавиренц Габапентин/Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана. Појава на клинички значајни интеракции не се очекува, бидејќи вигабатрин и габапентин исклучиво се елиминираат во непроменета форма во урината и веројатно нема да конкурираат за истите метаболни ензими и патеки на елиминација како ефавиренц.	
Вигабатрин/Емтрицитабин Габапентин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Вигабатрин/Тенофовир дисопроксил Габапентин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
АНТИКОАГУЛАНСИ		
Варфарин/ Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана. Концентрациите во плазмата и дејствата на варфарин или аценокумарол можат потенцијално да се зголемат или намалат со ефавиренц.	Може да биде потребно прилагодување на дозата на варфарин или аценокумарол кога се администрираат заедно со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка.
АНТИДЕПРЕСИВИ		
Селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRIs)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Сертралин: AUC: ↓ 39% (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (индукција на CYP3A4)	Кога се администрира заедно со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил Крка, зголемувањето на дозата на сертралин треба да се одреди врз база на клиничкиот одговор.
Сертралин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е	



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	изучувана.	
Сертралин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Пароксетин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и пароксетин може да се ко-администрираат без прилагодување на дозата.
Пароксетин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Пароксетин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Флуоксетин/Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана. Поради тоа што флуоксетин поседува сличен метаболен профил со пароксетин, односно силно инхибиторно дејства на CYP2D6, слично отсуство на интеракција би се очекувало и за флуоксетин.	Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и флуоксетин може да се ко-администрираат без прилагодување на дозата.
Флуоксетин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Флуоксетин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Инхибитор на повторно преземање на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [единечна доза од 150 mg (продолжено ослободување) / 600 mg q.d.]	Бупропион: AUC: ↓ 55% (↓ 48 до ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 до ↓ 47) Хидроксипропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 до ↑ 80) (индукција на CYP2B6)	Зголемувањето на дозата на бупропион треба да се базира на клиничкиот одговор, но не треба да се надмине максималната препорачана доза на бупропион. Не е потребно прилагодување на дозата на ефавиренц.
Бупропион/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Бупропион/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
КАРДИОВАСКУЛАРНИ ЛЕКОВИ		
Блокатори на калциумови канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69% (↓ 55 до ↓ 79)	Прилагодувањата на дозата на дилтиазем кога се употребува заедно со лекот Ефавиренц/ Емтрицитабин/



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	С_{max}: ↓ 60% (↓ 50 до ↓ 68) С_{min}: ↓ 63% (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75% (↓ 59 до ↓ 84) С_{max}: ↓ 64% (↓ 57 до ↓ 69) С_{min}: ↓ 62% (↓ 44 до ↓ 75) N-монодесметил дилтиазем: AUC: ↓ 37% (↓ 17 до ↓ 52) С_{max}: ↓ 28% (↓ 7 до ↓ 44) С_{min}: ↓ 37% (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11% (↑ 5 до ↑ 18) С_{max}: ↑ 16% (↑ 6 до ↑ 26) С_{min}: ↑ 13% (↑ 1 до ↑ 26) (индукција на CYP3A4) Зголемувањето на фармакокинетските параметри на ефавиренц не се смета за клинички значајно.	Тенофовир дисопроксил Крка треба да се базира на клиничкиот одговор (погледнете во Збирниот извештај за особините на дилтиазем).
Дилтиазем/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Дилтиазем/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Интеракциите со ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дисопроксил не се изучувани. Кога ефавиренц се применува со блокатор на калциумовите канали, кој е супстрат на ензимот CYP3A4, постои потенцијал за намалување на плазматските концентрации на блокаторот на калциумовите канали.	Прилагодувањето на дозата на блокаторите на калциумовите канали кога се администрира заедно со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се базира на клиничкиот одговор (погледнете во Збирниот извештај за особините на блокаторот на калциумовите канали). 

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЛЕКОВИ ЗА НАМАЛУВАЊЕ НА ЛИПИДИ

HMG Co-A редуктазни инхибитори

Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43% (↓ 34 до ↓ 50) Cmax: ↓ 12% (↓ 1 до ↓ 26) 2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35% (↓ 13 до ↓ 40) Cmax: ↓ 13% (↓ 0 до ↓ 23) 4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4% (↓ 0 до ↓ 31) Cmax: ↓ 47% (↓ 9 до ↓ 51) Вкупно активни инхибитори на HMG Co-A редуктаза: AUC: ↓ 34% (↓ 21 до ↓ 41) Cmax: ↓ 20% (↓ 2 до ↓ 26)	Нивоата на холестерол треба периодично да се следат. Прилагодување на дозата на аторвастатин може да биде потребно кога се администрира истовремено со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (разгледајте го Збирниот извештај за особините на аторвастатин).
Аторвастатин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	Нивоата на холестерол треба периодично да се следат. Прилагодување на дозата на правастатин може да биде потребно кога се администрира истовремено со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (разгледајте го Збирниот извештај за особините на правастатин).
Аторвастатин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Правастатин/ефавиренц (40 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Правастатин: AUC: ↓ 40% (↓ 26 до ↓ 57) Cmax: ↓ 18% (↓ 59 до ↑ 12)	
Правастатин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	Нивоата на холестерол треба периодично да се следат. Прилагодување на дозата на симвастатин може да биде потребно кога се администрира истовремено со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (разгледајте го Збирниот извештај за особините на симвастатин).
Правастатин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Симвастатин: AUC: ↓ 69% (↓ 62 до ↓ 73) Cmax: ↓ 76% (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинска киселина: AUC: ↓ 58% (↓ 39 до ↓ 68) Cmax: ↓ 51% (↓ 32 до ↓ 58) Вкупно активни инхибитори на HMG Co-A редуктаза:	

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	AUC: ↓ 60% (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 до ↓ 78) (индукција на CYP3A4) Истовремената администрација на ефавиренц со аторвастатин, правастатин или симвастатин не влијае на вредностите на AUC или C _{max} на ефавиренц.	
Симвастатин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Симвастатин/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Росувастатин/Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана. Росувастатин во голема мера се излачува во непроменета форма преку фецесот, и затоа не се очекува интеракција со Ефавиренц.	Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и росувастатин може да се администрираат истовремено без прилагодување на дозата.
Росувастатин / емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Росувастатин / Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
ХОРМОНСКИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорални: Етинилестрадиол + Норгестимат/Ефавиренц (0.035 mg + 0.25 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64% (↓ 62 до ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83% (↓ 79 до ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 до ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 до ↓	Покрај хормонските контрацептиви мора да се користи и безбеден метод на бариерна контрацепција (погледнете во точка 4.6) 

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	90) (индукција на метаболизам) Ефавиренц: нема клинички значајна интеракција. Клиничкото значење на овие дејства не е познато.	
Етиниелестрадиол/Тенофовир дисопроксил (-/245 mg q.d.)	Етиниелестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Норгестимат/ Етиниелестрадиол / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Инјекција: Депомедроксипрогестерон ацетат (DMPA)/Ефавиренц (150 mg IM единечна доза DMPA)	Во една 3-месечна студија за интеракција на лекот, не биле забележани значајни разлики во фармакокинетските параметри на МРА помеѓу субјектите кои примале антиретровирусна терапија со ефавиренц и субјектите кои не примале антиретровирусна терапија. Слични резултати биле пронајдени и од други истражувачи, иако плазматските нивоа на МРА биле попроменливи во втората студија. Во двете студии, плазматските нивоа на прогестерон кај субјектите кои примале ефавиренц и DMPA останале ниски во согласност со супресијата на овулацијата.	Поради ограничените достапни информации, покрај хормонските контрацептиви мора да се користи и безбеден метод на бариерна контрацепција (погледнете во точка 4.6).
DMPA/Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
DMPA/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Имплант: Етоногестрел/Ефавиренц	Може да се очекува намалување на изложеноста на етоногестрел (индукција на CYP3A4). Постојат повремени постмаркетиншки извештаи за неуспех на контрацепцијата со етоногестрел кај пациенти изложени на ефавиренц.	Покрај хормонските контрацептиви мора да се користи и безбеден метод на бариерна контрацепција (погледнете во точка 4.6).
Етоногестрел /Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	
Етоногестрел/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	

ИМУНОСУПРЕСИВИ

Имуносупресиви метаболизирани од страна на CYP3A4 (на пр. Циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц	Интеракцијата не е изучувана. Може да се очекува ↓ изложеност на имуносупресивот (индукција на CYP3A4). Овие имуносупресиви не се очекува да влијаат на изложеноста на ефавиренц.	Можни се прилагодувања на дозата на имуносупресивниот лек. Се препорачува внимателно следење на концентрациите на имуносупресивот најмалку две недели (се додека не се достигнат стабилни концентрации) при започнување или прекин на терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.
Такролимус/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Такролимус: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Тенофовир дисопроксил: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

ОПИОИДНИ ЛЕКОВИ

Метадон/Ефавиренц (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Метадон: AUC: ↓ 52% (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 до ↓ 59) (индукција на CYP3A4) Во една студија на ХИВ инфицирани интравенски корисници на дрога, ко-администрацијата на ефавиренц со метадон	Истовремена администрација со Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се избегнува поради ризикот за пролонгација на QTc интервалот (погледнете во точка 4.3).
--	--	---



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	резултирала со намалени плазматски нивоа на метадон и симптоми на повлекување на опијатите. Дозата на метадон била зголемена во просек за 22% за олеснување на симптомите на повлекување.	
Метадон/Тенофовир дисопроксил (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Метадон: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Метадон/Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Бупренорфин/налуксон / Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Ефавиренц: Нема клинички значајна фармакокинетска интеракција.	И покрај намалувањето на изложеноста на бупренорфин, ниту еден пациент не покажал симптоми на повлекување. Може да не биде потребно прилагодување на дозата на бупренорфин кога се администрира истовремено со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.
Бупренорфин/налуксон / Емтрицитабин	Интеракцијата не е изучувана.	
Бупренорфин/налуксон / Тенофовир дисопроксил	Интеракцијата не е изучувана.	

¹ Предоминантен метаболит на софосбувир во циркулацијата.

Студии кои се спроведени со други лекови

Не биле забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции кога ефавиренц бил администриран со азитромицин, цетиризин, фосампренавир/ритонавир, лоразепам, зидовудин, алуминиум/магнезиум хидроксид антациди, фамотидин или флуконазол. Потенцијалот за интеракции помеѓу ефавиренц и други азолни антифунгални лекови, како што е кетоконазол, не е проучен.

Не биле забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции кога емтрицитабин бил администриран со ставудин, зидовудин или фамцикловир. Не биле забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции кога тенофовир дисопроксил бил ко-администриран со емтрицитабин или рибавирин.

4.6 Бременост и лактација

Жени со репродуктивен потенцијал (погледнете подолу и во точка 5.3)

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Бременоста треба да се избегнува кај жени кои го земаат лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Жените со репродуктивен потенцијал треба да бидат подложени на тестирање на бременоста пред да се започне терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.

Контрацепција кај мажи и жени

Додека се лекувате со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка бариерната контрацепција секогаш треба да се користи во комбинација со други методи на контрацепција (на пример, перорални или други хормонски контрацептиви, погледнете во точка 4.5).

Поради долгиот полуживот на ефавиренц, се препорачува употреба на соодветни контрацептивни мерки во рок од 12 недели по прекинувањето на терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.

Бременост

Ефавиренц

Постојат седум ретроспективни извештаи за наоди кои се во согласност со дефекти на невралната туба, вклучувајќи ја и менингомиелоцелата, сите кај мајки кои биле изложени на режими кои содржат ефавиренц (исклучувајќи било каква фиксно дозна комбинација на таблети ефавиренц) во првиот триместар. Пријавени се и два дополнителни случаи (1 проспективно и 1 ретроспективно), вклучувајќи и настани кои се конзистентни со дефекти на невралната туба, со таблета со фиксно дозна комбинација која содржи ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил. Каузална поврзаност на овие настани со употребата на ефавиренц не е утврдена, а причинителот не е познат. Поради тоа што дефектите на невралната туба се појавуваат во првите 4 недели од развојот на фетусот (во кое време се затвораат невралните туби), овој потенцијален ризик се однесува на жени кои се изложени на ефавиренц во текот на првиот триместар од бременоста.

Од јули 2013 година, Антиретровирусниот регистар на бременост (APR) добил тековни извештаи за 904 бремености со изложеност на режими кои содржеле ефавиренц во првиот триместар, што резултирале со 766 живородени деца. Кај едно дете било пријавено дека има дефект на невралната туба, а фреквенцијата и моделот на другите дефекти при раѓање се слични на оние кои се забележани кај децата кои биле изложени на режими кои не содржат ефавиренц, како и оние при негативните ХИВ контроли. Инциденцата на дефекти на невралната туба кај општата популација се движи од 0,5-1 случај на 1.000 живородени деца.

Кај фетусите на мајмуните третирани со ефавиренц биле забележани малформации (погледнете во точка 5.3).

Емтрицитабин и тенофовир дисопроксил

Обемните податоци за бремени жени (повеќе од 1000 исходи од бременоста) не укажуваат на малформации или фетална/неонатална токсичност поврзана со емтрицитабин и тенофовир дисопроксил. Студиите на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил кај животни не укажуваат на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3).

Во литературата, изложување на тенофовир дисопроксил во третиот триместар од бременоста се покажа дека го намалува ризикот на трансмисија на HBV од мајката на детето доколку тенофовир дисопроксил се дава на мајката, како дополнување на терапијата со хепатитис В имуноглобулини и хепатитис В вакцинација кај новороденчиња.

Во 3 контролирани клинички студии, на вкупно 327 бремени жени со хронична HBV инфекција



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

им беше даден тенофовир дисопроксил (245 mg) еднаш дневно во период од 28 до 32 гестациска недела до 1 до 2 месеци постпартум; жените и нивните новороденчиња беа следени во период до 12 месеци по породувањето. Не се појави безбедносен сигнал од овие податоци.

Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се користи за време на бременоста, освен ако за клиничката состојба на жената не е потребно лекување со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил.

Доење

Докажано е дека ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир се излучуваат во мајчиното млеко. Нема доволно информации за ефектите на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир кај новороденчиња/доенчиња.

Ризикот за доенчињата не може да се исклучи. Затоа лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се употребува за време на доењето.

Со цел да се намали пренос на ХИВ кај новороденчето препорачливо е жени кои имаат ХИВ инфекција да не ги дојат своите деца.

Плодност

Нема достапни податоци за дејството на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил. Студиите кај животни не укажуваат на штетни дејства на ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дисопроксил врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за дејствата врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, за време на терапијата со ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил била пријавена вртоглавица. Ефавиренц, исто така, може да предизвика нарушена концентрација и/или поспаност. Пациентите треба да се советуваат дека доколку ги почувствуваат овие симптоми, треба да избегнуваат потенцијално опасни активности како што се возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Комбинацијата на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил била испитувана кај 460 пациенти, или како комбинирана таблета со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (студија AI266073) или како лекови од поединечни компоненти (студија GS-01-934). Несаканите дејства обично се конзистентни со забележаните во претходните студии на поединечните компоненти. Најчесто пријавени несакани дејства кои се сметаат за веројатно или можно поврзани со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај пациенти третирани до 48-ма недела во студијата AI266073 биле психијатриски нарушувања (16%), нарушувања на нервниот систем (13%) и гастроинтестинални нарушувања (7%).

Биле пријавени тешки кожни реакции како Стивенс-Џонсонов синдром и еритема мултиформе, несакани невропсихијатриски дејства (вклучувајќи тешка депресија, смрт со самоубиство, однесување кое наликува на психоза, напади), тешки хепатални настани, панкреатитис и млечна ацидоза (кои понекогаш биле фатални).

Пријавени се и ретки случаи на ренално нарушување, ренална инсуфициенција и помалку чести настани на проксимална бубрежна тубулопатија (вклучувајќи и Фанкони синдром) кои

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

понекогаш доведуваат до абнормалности на коските (кои ретко придонесуваат за фрактури). Се препорачува мониторинг на бубрежната функција кај пациенти кои го земаат лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во точка 4.4).

Прекилот на терапијата со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај пациенти кои инфицирани со ХИВ и ХБВ може да биде поврзан со појава на тешки акутни егзацербации на хепатитис (погледнете во точка 4.4).

Администрацијата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со храна може да ја зголеми изложеноста на ефавиренц и може да доведе до зголемување на честотата на појавување на несакани дејства (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства од клиничките студии и постмаркетиншкото искуство со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и индивидуалните компоненти ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил при комбинирана антиретровирусна терапија се наведени во Табела 2 подолу според класата на телесни системски органи, честотата на појавување и компонентата(ите) на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, на која и се припишуваат несаканите дејства. Во рамките на секоја група, несаканите дејства се прикажани почнувајќи од најсериозното. Честотите на појавување се дефинираат како многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалки чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$) или ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$).

Несакани дејства поврзани со употребата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил

Несаканите дејства кои се појавиле во тек на терапијата кои се сметаат за веројатно или можно поврзани за терапијата со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил пријавени во студијата A1266073 (над 48 недели, $n = 203$), кои не биле поврзани со една од поединечните компоненти на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/ тенофовир дисопроксил, вклучуваат:

Чести:

- анорексија

Помалку чести:

- сува уста
- некохерентен говор
- зголемен апетит
- намалено либидо
- мијалгија

Табела 2: Несакани дејства поврзани со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, наведени според компонентата(ите) на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, на која и се припишуваат несаканите дејства

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дисопроксил
<i>Нарушувања на крвта и лимфното ткиво</i>			
Чести		неутропенија	
Помалку чести		анемија ¹	
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем:</i>			
Чести		алергиска реакција	
Помалку чести	хиперсензитивност		

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дисопроксил
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната:</i>			
Многу чести			хипофосфатемија ²
Чести	хипертриглицеридемија ³	хипергликемија, хипертриглицеридемија	
Помалку чести	хиперхолестеролемија ³		хипокалемија ²
Ретки			лактична ацидоза ³
<i>Психијатриски нарушувања:</i>			
Чести	депресија (тешка кај 1.6%) ³ , анксиозност ³ , абнормални сонисhta, инсомнија ³	абнормални сонисhta, инсомнија	
Помалку чести	обид за самоубиство ³ , самоубиствени мисли ³ , психоза ³ , манија ³ , параноја ³ , халуцинации ³ , еуфорично расположение ³ , афектна лабилност ³ , конфузна состојба ³ , агресија ³ , кататонија ³		
Ретки	извршено самоубиство ^{3,4} , заблуди ^{3,4} , невроза ^{3,4}		
<i>Нарушувања на нервниот систем:</i>			
Многу чести		главоболка	вртоглавица
Чести	нарушувања на церебеларна координација и рамнотежа ³ , поспаност (2.0%) ³ , главоболка (5.7%) ³ , нарушено внимание (3.6%) ³ , вртоглавица (8.5%) ³	вртоглавица	главоболка
Помалку чести	конвулзии ³ , амнезија ³ , абнормални мисли, атаксија ³ , абнормална координација ³ , агитираност ³ , тремор		
<i>Нарушувања на очите:</i>			
Помалку чести	заматен вид		
<i>Нарушувања на увото и ушниот лавиринт:</i>			
Помалку чести	тинитус, вертиго		
<i>Васкуларни нарушувања:</i>			
Помалку чести	поцрвенување		
<i>Гастроинтестинални нарушувања:</i>			
Многу чести		дијареја, гадење	дијареја, повраќање, гадење
Чести	дијареја, повраќање, абдоминална болка,	покачено ниво на амилаза вклучувајќи	абдоминална болка, абдоминална



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дисопроксил
	гадење	покачено ниво на панкреатична амилаза, покачено ниво на серумска липаза, повраќање, абдоминална болка, диспепсија	дистензија, флатуленција
Помалку чести	панкреатитис		панкреатитис
<i>Хепатобилијарни нарушувања:</i>			
Чести	покачено ниво на аспартат аминотрансфераза (AST), покачено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT), покачено ниво на гама-глутамилтрансфераза (GGT)	покачено ниво на серумска AST и/или покачено ниво на серумска ALT, хипербилирубинемия	зголемени нивоа на трансаминази
Помалку чести	акутен хепатитис		
Ретки	хепатална инсуфициенција ^{3,4}		хепатална стеатоза ³ , хепатитис
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:</i>			
Многу чести	исип (умерен-тежок, 11.6%, сите степени, 18%) ³		исип
Чести	пруритус	везикулобулозен исип, пустуларен исип, макулопапуларен исип, исип, пруритус, уртикарија, обезбојување на кожата (зголемена пигментација) ¹	
Помалку чести	Stevens-Johnson-ов синдром, еритема мултиформе ³ , тежок исип (< 1%)	ангиоедем ⁴	
Ретки	фотоалергиски дерматитис		ангиоедем
<i>Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво:</i>			
Многу чести		покачена ниво на креатин киназа	
Помалку чести			рабдомиолиза ² , мускулна слабост ²
Ретки			остеомалација (се манифестира како болка во коските и ретко придонесува за фрактури) ^{2,4}



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дисопроксил
			миопатија ²
<i>Ренални и уринарни нарушувања:</i>			
Помалку чести			зголемено ниво на креатинин, протеинурија, проксимална ренална тубулопатија вклучувајќи Фанкони синдром
Ретки			ренална инсуфициенција (акутна и хронична), акутна тубуларна некроза, нефритис (вклучувајќи акутен интерстицијален нефритис) ⁴ , нефроген дијабетес инсипидус
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите:</i>			
Помалку чести	гинекомастија		
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:</i>			
Многу чести			астенија
Чести	замор	болка, астенија	

¹ Анемија била често несакано дејство и обезбојувањето на кожата (зголемена пигментација) било многу често несакано дејство кога емтрицитабин бил администриран кај педијатриски пациенти.

² Ова несакано дејство може да се појави како последица на проксималната бубрежна тубулопатија. Не се смета дека е каузално поврзано со тенофовир дисопроксил во отсуство на оваа состојба.

³ Погледнете во точка 4.8 Опис на одредени несакани дејства, за повеќе детали.

⁴ Ова несакано дејство било идентификувано преку постмаркетиншкиот надзор на ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дисопроксил. Категоријата на честота на појавување била проценета со статистичка пресметка врз основа на вкупниот број на пациенти третирани со ефавиренц во клиничките испитувања (n = 3.969), или изложени на емтрицитабин во рандомизирани контролирани клинички испитувања (n = 1.563), или изложени на тенофовир дисопроксил во рандомизирани контролирани клинички испитувања и програмата на проширен пристап (n = 7.319).

Опис на одредени несакани дејства

Исип

Во клиничките испитувања на ефавиренц, исипите вообичаено биле лесни до умерени макулопапуларни кожни ерупции кои се случиле во првите две недели од започнувањето на терапијата со ефавиренц. Кај повеќето пациенти исипот се повлекол при континуирана терапија со ефавиренц во рок од еден месец. Терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка може повторно да се започне кај пациентите кои ја прекинале терапијата поради исип. Се препорачува употреба на соодветни антихистаминици и/или кортикостероиди кога терапијата со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка повторно се иницира.

Психијатриски симптоми

Пациентите со историја на психијатриски нарушувања се чини дека се изложени на поголем ризик од појава на сериозни несакани психијатриски дејства наведени во Табела 2 во колоната на ефавиренц.

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Симптоми на нервен систем

Симптомите на нервниот систем се чести при терапијата со ефавиренц, една од компонентите на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Во контролираните клинички студии на ефавиренц, симптомите со умерен до тежок интензитет на нервниот систем биле забележани кај 19% (тешки 2%) од пациентите, додека 2% од пациентите ја прекинале терапијата поради таквите симптоми. Тие обично започнуваат во текот на првите еден или два дена од терапијата со ефавиренц и генерално се повлекуваат по првите две до четири недели. Тие може да се појават почесто кога лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се зема истовремено со оброци, поради зголемените концентрации на ефавиренц во плазмата (погледнете во точка 5.2). По се изгледа, дозирањето пред спиење ја зголемува толерантноста на овие симптоми (погледнете во точка 4.2).

Хепатална инсуфициенција при терапијата со ефавиренц

Хепаталната инсуфициенција, вклучувајќи ги и случаите кај пациенти без претходно постоечко хепатално заболување или други препознатливи ризик фактори, како што е пријавено постмаркетиншки, понекогаш се карактеризира со фулминантен тек, кој во некои случаи напредува до трансплантација или смрт.

Ренално нарушување

Поради тоа што лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка може да предизвика оштетување на бубрезите, се препорачува следење на бубрежната функција (погледнете во точка 4.4 и 4.8, Преглед на безбедносниот профил). Проксималната бубрежна тубулопатија вообичаено се повлекува или се подобрува по прекинот на терапијата со тенофовир дисопроксил. Меѓутоа, кај некои пациенти, намалувањата на креатинин клиренсот не се повлекле целосно и покрај прекинот на терапијата со тенофовир дисопроксил. Пациентите со ризик од ренално нарушување (како што се пациенти со постоечки ренални ризик фактори, напреден стадиум на ХИВ болест или пациенти кои примаат истовремено нефротоксични лекови) се изложени на зголемен ризик од нецелосно обновување на нормалната бубрежна функција и покрај прекинот на терапијата со тенофовир дисопроксил (погледнете во точка 4.4).

Млечна ацидоза: Случаи на млечна ацидоза се пријавени со употреба на тенофовир дисопроксил поединечно или во комбинација со други ретровирусни лекови. Пациенти со предиспонирачки фактори како што се сериозно хепатално нарушување (CPT, Class C) (погледнете во точка 4.3), или пациенти кои се на истовремена терапија со лекови за кои е познато дека предизивкуваат млечна ацидоза се со зголемен ризик за да доживеат сериозна форма на млечна ацидоза за време на терапијата со тенофовир дисопроксил, вклучително и фатални исходи.

Метаболни параметри

Телесната тежина и нивоата на липиди и гликоза во крвта може да се зголемат за време на антиретровирусната терапија (погледнете во точка 4.4)

Синдром на имуна реактивација

Кај пациенти инфицирани со ХИВ со тежок имунолошки дефицит во време на иницирањето на CART, може да се појави воспалителна реакција на асимптоматски или резидуални опортунистички инфекции. Биле пријавени и автоимуни нарушувања (како што е Гравесовата болест и автоимуниот хепатитис); Сепак, пријавеното време на почеток е попроменливо и овие настани може да се појават повеќе месеци по започнувањето на терапијата (погледнете во точка 4.4).



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Остеонекроза

Пријавени се случаи на остеонекроза, особено кај пациенти со општо признати фактори на ризик, напреден стадиум на ХИВ болест или долготрајна изложеност на комбинирана антиретровирусна терапија (CART). Фреквенцијата на оваа појава не е позната (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Не се достапни доволно податоци за безбедноста на употребата кај деца на возраст под 18 години. Употребата на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува кај оваа популација (погледнете во точка 4.2).

Други посебни популации

Постари лица

Лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не е испитуван кај пациенти на возраст над 65 години. Кај постарите пациенти постои поголема веројатност да имаат намалена хепатална или ренална функција, па затоа треба да се внимава при терапијата на постари пациенти со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во точка 4.2).

Пациенти со ренално нарушување

Поради тоа што тенофовир дисопроксил може да предизвика ренална токсичност, се препорачува внимателно следење на бубрежната функција кај секој пациент со лесно ренално нарушување, третиран со лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 5.2).

Пациенти заразени со ХИВ и ко-инфицирани со HBV или HCV

Во студијата GS-01-934 само мал број пациенти биле ко-инфицирани со HBV (n = 13) или HCV (n = 26). Профилот на несакани дејства на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил кај пациенти кои се ко-инфицирани со ХИВ и HBV или ХИВ и HCV бил сличен на оној кој бил забележан кај пациенти инфицирани со ХИВ без поспратна ко-инфекција. Сепак, како што се очекува кај оваа популација на пациенти, до покачувања на нивоата на AST и ALT дошло почесто отколку кај вкупната популација со ХИВ.

Егзацербации на хепатитис по прекин на терапијата

Кај пациенти заразени со ХИВ и ко-инфицирани со HBV, по прекилот на терапијата може да се појават клинички и лабораториски докази за хепатитис (погледнете во точка 4.4).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Некои пациенти кои случајно земале доза од 600 mg ефавиренц два пати дневно пријавиле зголемени симптоми на нервниот систем. Еден пациент доживеал неволни мускулни контракции.



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Терапија

Доколку дојде до предозирање, пациентот мора да се следи за докази за токсичност (погледнете во точка 4.8) и да се примени стандардна супортивна терапија според потребите.

Администрацијата на активен јаглен може да се користи за да се помогне во отстранувањето на неапсорбиралиот ефавиренц. Не постои специфичен антидот за предозирањето со ефавиренц. Поради тоа што ефавиренц е во висок процент врзан за протеините, дијализата веројатно нема да помогне во отстранувањето на значајни количини на лекот од крвта.

До 30% од дозата на емтрицитабин и околу 10% од дозата на тенофовир може да се отстранат со хемодијализа. Не е познато дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранат со перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антивирусни лекови за системска употреба, антивирусни лекови за терапија на ХИВ инфекци, АТС код: J05AR06.

Механизам на дејство и фармакодинамски дејства

Ефавиренц е не-нуклеозиден инхибитор на реверзна транскриптаза (NNRTI) на ХИВ-1. Ефавиренц не-конкурентно ја инхибира реверзната транскриптаза (RT) на ХИВ-1 и не ја инхибира во голема мера реверзната транскриптаза (RT) на хуман имундефициентен вирус-2 (ХИВ-2) или клеточните полимеразии (α , β , γ и δ) на деоксирибонуклеинска киселина (ДНК). Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидин. Тенофовир дисопроксил се конвертира *in vivo* во тенофовир, нуклеозиден монофосфат (нуклеотиден) аналог на аденозин монофосфат.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилираат од страна на клеточните ензими за да се формира емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат, соодветно. *In vitro* студиите покажале дека и емтрицитабин и тенофовир можат да бидат целосно фосфорилирани кога се комбинираат заедно во клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно ја инхибираат реверзната транскриптаза на ХИВ-1, што резултира со уништување на ДНК низата.

И емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат се слаби инхибитори на ДНК полимеразите кај цицачите и не постојат докази за токсичност за митохондриите *in vitro* и *in vivo*.

Кардијална Електрофизиологија

Дејството на ефавиренц врз QTc интервалот беше евалуирано во отворена, позитивна и плацебо контролирана QT студија, еднократно фиксирана во 3-периоди, вклучени 3 терапии кај 58 здрави субјекти збогатена со CYP2B6 полиморфизми. Средниот Cmax за ефавиренц кај субјекти со CYP2B6 *6/*6 генотип по администрација од 600 mg дневна доза во период од 14 дена беше 2,25-пати од средната Cmax забележана кај субјекти со CYP2B6 *1/*1 генотип. Беше забележан позитивен однос помеѓу концентрацијата на ефавиренц и пролонгацијата на QTc интервалот. Базирано врз односот концентрација-QTc пролонгација, средната вредност на QTc пролонгација и нејзината горна вредност, 90% од интервалот на доверба се 8.7 ms и 11.3 ms кај субјекти со CYP2B6*6/*6 генотип по администрација на 600 mg дневна доза во период од 14 дена (погледнете во точка 4.5).



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Антивирусна активност *in vitro*

Ефавиренц покажува антивирусна активност против повеќето изолати кои не и припаѓаат на клада В (поттипови А, АЕ, АГ, С, D, F, G, J, и N), но имал намалена антивирусна активност против вирусите од групата О. Емтрицитабин покажал антивирусна активност против ХИВ-1 кладите А, В, С, D, E, F, и G. Тенофовир покажал антивирусна активност против ХИВ-1 кладите А, В, С, D, E, F, G, и О. И емтрицитабин и тенофовир покажуваат специфична активност против соевите на ХИВ-2 и антивирусна активност против HBV.

Во комбинираниите студии кои ја проценувале антивирусната активност *in vitro* на ефавиренц и емтрицитабин заедно, ефавиренц и тенофовир заедно, и емтрицитабин и тенофовир заедно, биле забележани дополнувања на синергиските антивирусни дејства.

Отпорност

Отпорноста на ефавиренц може да се селектира *in vitro* и резултирала со една или повеќе аминокиселински супституции во реверзната транскриптаза (RT) на ХИВ-1, вклучувајќи ги и L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N била најчесто забележаната супституција во реверзната транскриптаза на вирусните изолати кај пациенти кои доживеале враќање на вирусното оптоварување за време на клиничките испитувања со ефавиренц. Замените на RT позициите 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225 биле исто така забележани, но со пониски фреквенции, и често само во комбинација со K103N. Профилите на вкрстена отпорност на ефавиренц, невирапин и делавирдин *in vitro* покажале дека супституцијата на K103N доведува до губење на подложноста на сите три NNRTIs.

Потенцијалот за вкрстена отпорност помеѓу ефавиренц и NRTIs е низок поради различните целни места за врзување и различниот механизам на дејствување. Потенцијалот за вкрстена отпорност помеѓу ефавиренц и протеаза инхибитори е низок поради различните целни ензими.

Отпорноста на емтрицитабин или тенофовир е забележана *in vitro* и кај некои пациенти инфицирани со ХИВ-1 поради развој на супституцијата M184V или M184I во RT при терапија со емтрицитабин, или супституцијата K65R во RT при терапија со тенофовир. Вирусите со мутацијата M184V/I отпорни на емтрицитабин, биле вкрстено отпорни на ламивудин, но ја задржале осетливоста на диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Мутацијата K65R исто така може да биде селектирана од страна на абакавир или диданозин и да доведе до намалена подложност на овие агенси плус ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Тенофовир дисопроксил треба да се избегнува кај пациенти со ХИВ-1 кои ја поседуваат мутацијата K65R. И мутацијата K65R и M184V/I остануваат целосно осетливи на ефавиренц. Покрај тоа, супституцијата K70E во RT на ХИВ-1 е селектирана од страна на тенофовир и резултира со мало намалување на осетливоста на абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир.

Пациентите со ХИВ-1 кои изразуваат три или повеќе мутации поврзани со аналози на тимидин (TAMs) кои вклучуваат супституција на M41L или на L210W во RT, покажале намалена осетливост на тенофовир дисопроксил.

***In vivo* отпорност (наивни пациенти на антиретровирусна терапија)**

Во една 144-неделна, отворена, рандомизирана клиничка студија (GS 01-934) кај пациенти кои се наивни на антиретровирусна терапија, каде што ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил се користеле како посебни формулации (или како ефавиренц и фиксно дозна комбинација на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил од 96 до 144 недела), генотипирањето се изведувало врз плазматски изолати на ХИВ-1 од сите пациенти со потврдена ХИВ РНК > 400 копии/ml во 144-та недела, или при предвремен прекин на терапијата со изучуваниот лек (погледнете во делот за Клиничко искуство). Од 144-та недела:

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- Мутацијата M184V/I се развила кај 2/19 (10.5%) од изолатите анализирани од пациентите од групата третирана со ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дисопроксил и кај 10/29 (34.5%) од изолатите анализирани од групата третирана со ефавиренц + ламивудин/зидовудин (p- вредност <0,05, Фишеров егзактен тест споредувајќи ја групата третирана со емтрицитабин + тенофовир дисопроксил со групата третирана со ламивудин/зидовудин кај сите учесници).
- Ниеден анализиран вирус на ја содржел мутација K65R или K70E.
- Генотипска резистентност на ефавиренц, претежно мутацијата K103N, се развила кај вирусот кај 13/19 (68%) од пациентите од групата третирана со ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дисопроксил, и кај вирусот кај 21/29 (72%) пациенти од групата третирана со ефавиренц + ламивудин/зидовудин. Преглед на развојот на отпорната мутација е прикажан во Табела 3.

Табела 3: Развој на отпорност во студијата GS-01-934 до 144-та недела

	Ефавиренц + емтрицитабин + тенофовир дисопроксил (N=244)	ефавиренц + ламивудин/зидовудин (N=243)
Анализа на отпорност до 144-та недела	19	31
Генотипи при терапија	19 (100%)	29 (100%)
Отпорност на ефавиренц ¹	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10.5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10.5%)	10* (34.5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* (p- вредност <0,05, Фишеров егзактен тест споредувајќи ја групата третирана со емтрицитабин + тенофовир дисопроксил со групата третирана со ламивудин/зидовудин кај пациенти.

¹ Останатите мутации отпорни на ефавиренц вклучуваат A98G (n = 1), K103E (n = 1), Y179D (n = 1) и M230L (n = 1).

² Мутациите поврзани со аналози на тимидин вклучуваат D67N (n = 1) и K70R (n = 1).

Во продолжената отворена фаза на студија GS-01-934, каде што пациентите го примале лекот ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил на празен стомак, биле забележани 3 дополнителни случаи на отпорност. Сите 3 субјекти добивале комбинација од фиксни дози на ламивудин и зидовудин и ефавиренц во тек на 144 недели, а потоа се префрлиле на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил. Кај двајца испитаници со потврдено враќање на вирусот, се развиле супституции поврзани со NNRTI-отпорност на ефавиренц вклучувајќи ги и супституциите на реверзна транскриптаза K103N, V106V/I/M и Y188Y/C во 240-та недела (96 недели терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил) и 204 недели (60 недели на терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил). Додека третиот испитаник имал претходно постоечки супституции поврзани со NNRTI-отпорност на ефавиренц и M184V супституција на реверзна транскриптаза поврзана со отпорност на емтрицитабин, при влезот во продолжената отворена фаза со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и не искусил оптимален вирусолошки одговор, и ги развил супституции K65K/R, S68N и K70K/E поврзани со NRTI-отпорност во 180-та

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

недела (36 недели терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил).

Ве молиме разгледајте го Збирниот извештај за особините на поединечните компоненти за дополнителни информации во врска *in vivo* со отпорноста на овие лекови.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во една 144-неделна отворена рандомизирана клиничка студија (GS-01-934), пациентите заразени со HIV-1 и наивни на антиретровирусна терапија, или примале режим на дозирање од еднаш дневно на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил или фиксно дозна комбинација на ламивудин и зидовудин два пати дневно и ефавиренц еднаш дневно (ве молиме разгледајте го Збирниот извештај за особините на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил). На пациентите кои завршиле 144 недели од терапијата во било која група од студијата GS-01-934 им се дала можност да продолжат со продолжената отворена фаза на студијата со комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, дадена на празен stomak. Достапни се податоци од 286 пациенти кои се префрлиле на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил: 160 претходно добивале ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил, и 126 претходно добивале ламивудин/зидовудин и ефавиренц. Високите стапки на вирусолошка супресија биле задржани кај пациентите од двете почетно третирани групи, кои потоа добиле ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил во продолжената отворена фаза на студијата. По 96 недели на терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, плазматските концентрации ХИВ-1 РНК останале на <50 копии/ml кај 82% од пациентите и на <400 копии/ml кај 85% од пациентите (анализа на пациенти со намера да се третираат (ITT), недостасува = неуспех).

Студијата AI266073 е една 48-неделна отворена рандомизирана клиничка студија кај пациенти заразени со ХИВ, за споредување на ефикасноста на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил со антиретровирусна терапија која се состои од најмалку два инхибитори на нуклеозидна реверзна транскриптаза (NRTIs) со протеаза инхибитор или инхибитор на не-нуклеозидна реверзна транскриптаза; Генерално, со режим кој не ги содржи сите компоненти на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил). Комбинацијата Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил била администрирана на празен stomak (погледнете во точка 4.2). Пациентите никогаш не доживеале вирусолошки неуспех на претходна антиретровирусна терапија, немало познати ХИВ-1 мутации кои се поврзани со отпорност на било кој од трите компоненти на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, и биле вирусолошки супресирани во период од најмалку три месеци пред почетокот. Пациентите или биле префрлени на терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (N = 203) или продолжиле на нивната почетна антиретровирусна терапија (N = 97). Податоците од четириесет и осум недели покажуваат високи нивоа на вирусолошко потиснување, слични на почетниот тераписки режим, се одржале кај пациентите кои биле рандомизирани да се префрлат на терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (погледнете во табела Табела 4).

Табела 4: 48-неделни податоци за ефикасноста од студијата AI266073 во која ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил им биле администрирани на вирусолошки супримирани пациенти на комбинирана антиретровирусна терапија

Крајна точка	Тетрирана група		Разлика помеѓу терапијата со Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и почетниот тераписки режим (95% CI)
	Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (N=203) n/N (%)	Останале на почетен тераписки режим (N=97)	

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	пациенти со ХИВ-1 РНК < 50 копии/ml		
PVR (KM)	94.5%	85.5%	8.9% (-7.7% to 25.6%)
M=Исклучени	179/181 (98.9%)	85/87	1.2% (-2.3% to 6.7%)
M=Неуспех	179/203 (88.2%)	85/97	0.5% (-7.0% to 9.3%)
Модифициран LOCF	190/203 (93.6%)	94/97 (96.9%)	-3.3 (-8.3% to 2.7%)
	пациенти со HIV-1 RNA < 200 копии/ml		
PVR (KM)	98.4%	98.9%	-0.5% (-3.2% to 2.2%)
M=Исклучени	181/181 (100%)	87/87	0% (-2.4% to 4.2%)
M=Неуспех	181/203 (89.2%)	87/97	-0.5% (-7.6% to 7.9%)

PVR (KM): чист вирусолошки одговор проценет со користење на методот Каплан Маер (Kaplan Meier - KM)

M: Недостасува

Модифициран LOCF: Пост-хок анализа, каде што пациентите кои доживеале вирусолошки неуспех или ја прекинале терапијата заради несакани дејства, биле третирани како неуспеси; за други откажувања, бил применет методот LOCF (пренесена последна опсервација)

Кога двете групи се разгледувале одделно, стапките на одговор кај групата со претходна терапија со протеаза инхибитори биле бројно пониски кај пациентите кои се префрлиле на терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил [92.4% наспроти 94.0% за PVR (анализа на чувствителност) за групата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и пациентите од SBR групата соодветно; разлика (95% CI) од -1,6% (-10,0%, 6,7%). Кај групата претходно третирана со NNRTI, стапките на одговор биле 98,9% наспроти 97,4% за групата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и пациентите од SBR групата соодветно; разлика (95% CI) од 1,4% (-4,0%, 6,9%)].

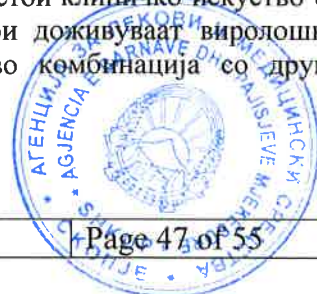
Сличен тренд е забележан и кај анализираните подгрупи на тераписки искусни пациенти со ХИВ-1 РНК <75 копии/ml во рамки на ретроспективната кохортна студија (податоци собрани во текот на 20 месеци, погледнете во Табела 5).

Табела 5: Одржување на чист вирусолошки одговор (Kaplan Meier % (стандардна грешка) [95% CI]) во 48-ма недела кај тераписки искусни пациенти со почетни ХИВ-1 РНК <75 копии/ml кои се префрлиле на терапија со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил според видот на претходниот антиретровирусен режим (Kaiser Постојана база на податоци на пациентот)

Претходна терапија со компоненти на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (N=299)	Претходна терапија заснована на NNRTI (N=104)	Претходна терапија заснована на 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%]

Моментално не се достапни податоци од клинички студии со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај тераписки наивни пациенти или кај пациенти кои биле претходно третирани во значителна мера. Не постои клиничко искуство со ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај пациенти кои доживуваат вирусолошки неуспех при антиретровирусна терапија од прва линија или во комбинација со други антиретровирусни агенси.

Пациенти коинцидирани со ХИВ и HBV



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Ограниченото клиничко искуство кај пациенти ко-инфицирани со ХИВ и HBV сугерира дека терапијата со емтрицитабин или тенофовир дисопроксил при комбинираната антиретровирусна терапија за контрола на ХИВ инфекцијата, исто така, резултира со намалување на ДНК на HBV (намалување на 3 log10 или 4 до 5 log10) (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на употребата на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај деца на возраст под 18 години.

5.2 Фармакокинетика

Одделни фармацевтски форми на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил се користат за одредување на фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил, администрирани одделно кај пациенти заразени со ХИВ. Биеквивалентноста на една филм-обложена таблета ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксилм утврдена со користење на една филм-обложена таблета ефавиренц од 600 mg, плус една тврда капсула емтрицитабин од 200 mg плус една филм-обложена таблета тенофовир дисопроксил од 245 mg, администрирани заедно, била утврдена по администрација на единечна доза на гладно кај здрави волонтери во студијата GS-US 177-0105 (погледнете во Табела 6).

Табела 6: Преглед на фармакокинетските податоци од студијата GS-US-177-0105

Параметри	Ефавиренц (n=45)			Емтрицитабин (n=45)			Тенофовир дисопроксил (n=45)		
	Тест	Рефереца	GMR (%) (90%CI)	Тест	Рефереца	GMR (%) (90%CI)	Тест	Рефереца	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-последно} (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)	

Тест: единечна фиксно дозна комбинација земена на гладно.

Референца: единечна доза од таблета ефавиренц од 600 mg, капсула емтрицитабин од 200 mg и таблета тенофовир дисопроксил од 245 mg, земени на гладно.

Вредностите на Тест и Референца се средни (% коефициент на варијација).

GMR = најмал среден геометриски сооднос, CI = интервал на доверба

Апсорпција

Кај пациенти инфицирани со ХИВ, највисоките плазматски концентрации на ефавиренц биле достигнати за 5 часа, а концентрациите во стабилна состојба биле достигнати во рок од 6 до 7 дена. Кај 35 пациенти кои примале доза на ефавиренц од 600 mg еднаш дневно, максималната концентрација во стабилна состојба (C_{max}) изнесувала 12.9 ± 3.7 μM (29%) [средно ± стандардно отстапување (SD) (коефициент на варијација (% CV)), C_{min} бил 5.6 ± 3.2 μM (57%), а AUC била 184 ± 73 μM·h (40%).



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Емтрицитабин брзо се апсорбира и највисоките плазматски концентрации се појавуваат во рок од 1 до 2 часа по дозирањето. После повеќекратна администрација на орална доза на емтрицитабин кај 20 пациенти заразени со ХИВ, C_{max} во стабилна состојба била $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ (средна вредност $\pm$ стандардно отстапување SD) (39% CV), C_{min} во стабилна состојба била $0.09 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ (80%) и AUC била $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) во текот на 24 часовниот интервал на дозирање.

По перорална администрација на единечна доза тенофовир дисопроксил од 245 mg кај пациенти со ХИВ-1 на гладно, максималните концентрации на тенофовир биле достигнати во рок од еден час, а вредностите на C_{max} и AUC (средни вредности $\pm$ SD) (% CV) биле $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%) и $2.287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%), соодветно. Пероралната биорасположивост на доза на тенофовир од тенофовир дисопроксил дадена кај пациенти на гладно била приближно 25%.

Дејство на храната

Комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не е проучена во присуство на храна.

Администрацијата на капсулите ефавиренц со високо калоричен оброк ги зголемила средната AUC и C_{max} на ефавиренц за 28% и 79%, соодветно, во споредба со администрацијата на гладно. Во споредба со администрацијата на гладно, дозирањето на тенофовир дисопроксил и емтрицитабин во комбинација со високо калоричен оброк или лесен оброк ја зголемила средната AUC на тенофовир за 43.6% и 40.5% и C_{max} за 16% и 13.5%, соодветно, без да влијае на изложеноста на емтрицитабин.

Комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил се препорачува да се администрира на празен стомак, затоа што храната може да ја зголеми изложеноста на ефавиренц и може да доведе до зголемување на честотата на несакани дејства (погледнете во точките 4.4 и 4.8). Се очекува дека изложеноста на тенофовир (AUC) ќе биде за приближно 30% помала по администрацијата на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил на празен стомак, во споредба со поединечната компонента тенофовир дисопроксил, земена со храна (погледнете во точка 5.1).

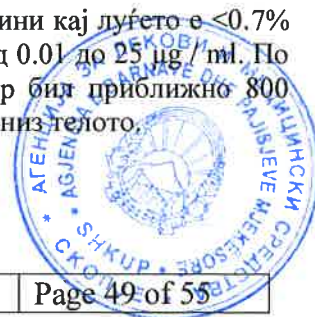
Дистрибуција

Ефавиренц во висок степен е врзан (> 99%) за плазматските протеини кај луѓето, претежно за албумин.

In vitro врзувањето на емтрицитабин за плазматските протеини кај луѓето е <4% и е независно од концентрациите во опсегот од 0,02 до 200 $\mu\text{g/ml}$. По интравенска администрација, обемот на дистрибуција на емтрицитабин изнесува приближно 1,4 l/kg. По перорална администрација, емтрицитабин широко се распространува низ телото. Средниот сооднос на концентрацијата во плазмата и концентрацијата во крвта бил приближно 1,0, а средниот сооднос на концентрацијата во семенот во однос на концентрацијата во плазмата изнесувал приближно 4,0.

In vitro врзувањето на тенофовир за плазматските или серумските протеини кај луѓето е <0.7% и 7.2%, соодветно, во однос од концентрациите на тенофовир во опсег од 0.01 до 25 $\mu\text{g/ml}$. По интравенска администрација, волуменот на дистрибуција на тенофовир бил приближно 800 ml/kg. По перорална администрација, тенофовир широко се дистрибуира низ телото.

Биотрансформација



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Студиите кај луѓе и *in vitro* студиите со користење на човечки црнодробни микросоми, покажале дека ефавиренц главно се метаболизира преку CYP системот до хидроксилни метаболити, со последователна глукуронидација на овие хидроксилни метаболити. Овие метаболити во суштина не се активни против ХИВ-1. *In vitro* студиите сугерираат дека CYP3A4 и CYP2B6 се главните изоензими одговорни за метаболизмот на ефавиренц и дека тој ги инхибира CYP изоензимите 2C9, 2C19, и 3A4. Во студиите *in vitro*, ефавиренц не го инхибира CYP2E1, и ги инхибира CYP2D6 и CYP1A2 само при концентрации кои се многу поголеми од клиничките.

Изложеноста на ефавиренц во плазмата може да се зголеми кај пациенти со хомозиготна генетска варијанта G516T на изоензимот CYP2B6. Клиничките импликации на таквото поврзување не се познати; сепак, не може да се исклучи потенцијалот за зголемена фреквенција и сериозност на несаканите дејства поврзани со ефавиренц.

Се докажа дека ефавиренц ги индуцира CYP3A4 и CYP2B6, што резултира со индукција на неговиот метаболизам, кој кај некои пациенти може да биде клинички значаен. Кај незаразените волонтери, повеќекратни дози од 200 до 400 mg на ден во период од 10 дена резултирале со помал степен на акумулација од предвидениот (22 до 42% понизок) и пократок полуживот на елиминација од 40 до 55 часа (полуживот при единечна доза од 52 до 76 часа). Исто така, докажано е дека ефавиренц го индуцира UGT1A1. Изложеностите на ралтегравир (супстрат на UGT1A1) се намалуваат во присуство на ефавиренц (погледнете во точка 4.5, Табела 1). Иако податоците *in vitro* сугерираат дека ефавиренц ги инхибира CYP2C9 и CYP2C19, постојат контрадикторни извештаи и за зголемена и намалена изложеност на супстратите на овие ензими кога се администрираат заедно со ефавиренц *in vivo*. Вкупното дејство на истовремената администрација не е јасно.

Постои само ограничен метаболизам на емтрицитабин. Биотрансформацијата на емтрицитабин вклучува оксидација на тиолната компонента за да се формираат 3'-сулфоксидни диастереомери (приближно 9% од дозата) и конјугација со глукуронска киселина за да се формира 2'-О-глукуронид (приближно 4% од дозата). *In vitro* студиите утврдиле дека ниту тенофовир дисопроксил ниту тенофовир не се супстрати за ензимите на CYP. Ниту емтрицитабин ниту тенофовир не го инхибираат *in vitro* метаболизмот на лекот кој е посредуван од било која од главните човечки изоформи на CYP, вклучени во биотрансформацијата на лекот. Исто така, емтрицитабин не ја инхибира уридин 5'-дифосфоглукурунил трансферазата, ензимот кој е одговорен за глукуронидација.

Елиминација

Ефавиренц има релативно долг полуживот на елиминација од најмалку 52 часа по единечни дози (погледнете ги и податоци од студијата за биеквивалентност опишана погоре) и 40 до 55 часа по повеќекратни дози. Приближно 14 до 34% од радиоактивната доза на ефавиренц била пронајдена во урината и помалку од 1% од дозата се излачува во урината во форма на непроменет ефавиренц.

По перорална администрација, полуживотот на елиминација на емтрицитабин е приближно 10 часа. Емтрицитабин првенствено се излачува преку бубрезите со целосно пронаоѓање на дозата кое се постигнува во урината (приближно 86%) и во фецесот (приближно 14%). Принаесет проценти од дозата на емтрицитабин била пронајдена во урината во форма на три метаболити. Системскиот клиренс на емтрицитабин во просек изнесува 307 ml/min.

По перорална администрација, полуживотот на елиминација на тенофовир е приближно 12 до 18 часа. Тенофовир првенствено се излачува преку бубрезите со филтрација и со активен тубуларен транспортен систем, додека по интравенска администрација приближно 70 до 80% од дозата се излачува во непроменета форма во урината. Клиренсот на тенофовир во просек

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

изнесувал приближно 307 ml/min. Реналниот клиренс е проценет на приближно 210 ml/min, што е повеќе од стапката на гломеруларна филтрација. Ова покажува дека активната тубуларна секреција има важна улога во елиминацијата на тенофовир.

Фармакокинетика кај посебни популации

Возраст

Кај постари пациенти (постари од 65 години) не биле спроведени фармакокинетски студии со ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир.

Пол

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир е слична кај пациентите припадници на машкиот и женскиот пол. Ограничените податоци укажуваат дека жените може да имаат поголема изложеност на ефавиренц, но не се и помалку толерантни на ефавиренц.

Етничка припадност

Ограничените податоци сугерираат дека пациентите од азиските и пацифичките острови може да имаат поголема изложеност на ефавиренц, но не се и помалку толерантни на ефавиренц.

Педијатриска популација

Не биле извршени фармакокинетски студии со комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај доенчиња и кај деца на возраст под 18 години (погледнете во точка 4.2).

Ренално нарушување

Фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил по ко-администрација на одделни фармацевтски форми или во форма на лекот Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не е проучена кај пациентите заразени со ХИВ со ренално нарушување.

Фармакокинетските параметри биле утврдени по администрација на единечни дози на поединечни препарати од 200 mg емтрицитабин или 245 mg тенофовир дисопроксил кај пациенти инфицирани со ХИВ со различен степен на бубрежно нарушување. Степенот на ренално нарушување бил дефиниран според почетниот креатинин клиренс (нормална бубрежна функција кога креатинин клиренсот е > 80 ml/мин; благи нарушување со креатинин клиренс = 50 до 79 ml/мин; умерено нарушување со креатинин клиренс = 30 до 49 ml/мин и тешко нарушување со креатинин клиренс = 10 до 29 ml/мин).

Средната (% CV) изложеност на емтрицитабин се зголемила од 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (25%) кај субјекти со нормална бубрежна функција до 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (6%), 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (23%) и 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (6%) кај пациенти со лесно, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно.

Средната (% CV) изложеност на тенофовир се зголемила од 2185 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (12%) кај пациенти со нормална бубрежна функција, до 3,064 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%), 6,009 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (42%) и 15,985 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ (45%) кај пациенти со лесно, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно.

Кај пациенти во краен стадиум на ренална болест (ESRD) за кои е потребна хемодијализа, изложеноста на лекот помеѓу дијализите значително се зголемува во рок од 72 часа до 53

1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19%) во однос на емтрицитабин и за повеќе од 48 часа до $42.857 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (29 %) во однос на тенофовир.

Фармакокинетиката на ефавиренц не била проучена кај пациенти со ренално нарушување. Сепак, помалку од 1% од дозата на ефавиренц се излачува непроменета во урината, така што влијанието на реналното нарушување на изложеноста на ефавиренц веројатно е минимално.

Комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не се препорачува кај пациенти со умерено или тешко ренално нарушување (креатинин клиренс $<50 \text{ ml/min}$). Кај пациентите со умерено или тешко ренално нарушување потребно е прилагодување на интервалот на дозирање на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил кое не може да се постигне со комбинираната таблета (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Хепатално нарушување

Фармакокинетиката на комбинацијата ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не била проучена кај пациенти инфицирани со ХИВ со хепатално нарушување. Комбинацијата Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил треба да се администрира со внимание кај пациенти со благо хепатално нарушување (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Комбинацијата Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не смее да се користи кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3) и не се препорачува кај пациенти со умерено нарушување на црниот дроб. Во студија со единечна доза на ефавиренц, полуживотот кај еден пациент со тешко хепатално нарушување (Child-Pugh-Turcotte Класа C), се удвоил, што укажува на потенцијал за многу поголем степен на акумулација. Студијата со повеќекратни дози на ефавиренц не покажала значително дејство врз фармакокинетиката на ефавиренц кај пациенти со лесно хепатално нарушување (Child-Pugh-Turcotte Класа A), во споредба со контролите. Не постојат доволно податоци за да се утврди дали умереното или тешкото хепатално нарушување (Child-Pugh-Turcotte Класа B или C), влијаат на фармакокинетика на ефавиренц.

Фармакокинетиката на емтрицитабин не била проучена кај пациенти инфицирани со HBV со различен степен на хепатална инсуфициенција. Општо земено, фармакокинетиката на емтрицитабин кај пациенти инфицирани со HBV била слична на фармакокинетиката кај здрави испитаници и кај пациенти инфицирани со ХИВ.

Единечна доза од 245 mg тенофовир дисопроксил им била администрирана на пациенти кои не биле заразени со ХИВ со различен степен на хепатално нарушување дефинирано според класификацијата СРТ. Фармакокинетиката на тенофовир не била значително променета кај испитаници со хепатално нарушување, што укажува на тоа дека кај овие пациенти не е потребно прилагодување на дозата на тенофовир дисопроксил.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Ефавиренц

Неклиничките фармаколошки студии за безбедност на ефавиренц не укажуваат на посебна опасност за луѓето. Во студиите на токсичност со повторени дози, била забележана билијарна хиперплазија кај *suptoligus* вид на мајмуни на кои им бил даван ефавиренц ≥ 1 година со доза која резултирала со средни вредности на AUC, кои се за приближно 2 пати повисоки од вредностите кај луѓето при препорачаната доза. Билијарната хиперплазија се повлекла по прекинот на дозирањето. Билијарната фиброза е забележана кај стаорци. Повремени конвулзии



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

биле забележани кај некои мајмуни кои примале ефавиренц во тек на ≥ 1 година, при дози кои довеле до вредности на AUC во плазмата, кои биле за 4 до 13 пати повисоки од оние кај луѓето при препорачаната доза.

Ефавиренц не се покажал како мутаген или кластоген во конвенционалните генотоксични анализи. Студиите за канцерогеност покажале зголемена инциденца на хепатални и пулмонални тумори кај глувците женки, но не и кај глувците мажјаци. Механизмот на формирање на туморот и потенцијалното значење за луѓето не се познати. Студиите за канцерогеност кај глувци мажјаци, и кај женки и мажјаци стаорци биле негативни.

Студиите за репродуктивна токсичност покажале зголемени фетални ресорпции кај стаорци. Не се забележани малформации кај фетусите на стаорци и зајаци третирани со ефавиренц. Сепак, малформации биле забележани кај 3 од 20 фетуси/новороденчиња на циномолгус мајмуни третирани со ефавиренц, кои добивале дози што резултирале со концентрации на ефавиренц во плазмата слични на забележаните кај луѓето. Аненцефалија и унилатерална анофталмија со поврзано зголемување на јазикот биле забележани кај еден фетус, микрофталмијата била забележана кај друг фетус и расцепот на непцето бил забележан кај трет фетус.

Емтрицитабин

Неклиничките податоци за емтрицитабин не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и токсичност врз репродукција и развој.

Тенофовир дисопроксил

Неклиничките безбедносни фармаколошки студии на тенофовир дисопроксил не укажуваат на посебна опасност за луѓето. Наодите од испитувањата на токсичност на повторени дози кај стаорци, кучиња и мајмуни при нивоа на изложеност кои се повисоки или еднакви на нивоата на клиничка изложеност, и со можна важност за клиничка употреба, вклучуваат токсичност на бубрезите и коските и намалување на концентрацијата на серумските фосфати. Токсичноста на коските била дијагностицирана како остеомалација (мајмуни) и намалена коскена минерална густина (BMD) (стаорци и кучиња). Токсичноста на коските кај младите возрасни стаорци и кучиња се појавува при изложеност која е ≥ 5 пати повисока од изложеноста кај педијатриски или возрасни пациенти; Токсичноста на коските се појавила и кај млади заразени мајмуни при многу високи изложености по поткожно дозирање (≥ 40 пати повеќе од изложеноста кај пациентите). Наодите од студиите за стаорци и мајмуни укажуваат дека постои намалување на цревната апсорпција на фосфатите со потенцијално секундарно намалување на BMD.

Студиите за генотоксичност покажале позитивни резултати при *in vitro* испитувањата на лимфом кај глувци, двосмислени резултати за еден од соевите кои се користат во тестот Ames и слаби позитивни резултати во UDS тестот на примарните хепатоцити на стаорци. Сепак, резултатите биле негативни во *in vivo* микронуклеус испитувањето на коскената срцевина кај глувци.

Студиите за перорална карциногеност кај стаорци и глувци покажале само ниска инциденца на дуоденални тумори при екстремно високи дози кај глувците. Овие тумори, најверојатно, немаат значење за луѓето.

Студиите за репродуктивна токсичност кај стаорци и зајаци не покажале дејства врз парењето, плодноста, бременоста или фетусот. Сепак, тенофовир дисопроксил го намалува индексот на преживување и тежината на кученцата во студии за перинатална и постнатална токсичност на дози кои се токсични за мајката.



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Комбинација на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил

Студиите за генотоксичност и токсичност на повторена доза во траење од еден месец или помалку со комбинацијата на овие две компоненти не покажале влошување на токсиколошките дејства во споредба со студиите со одделните компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

микрокристална целулоза
 хидроксипропилцелулоза
 натриум лаурилсулфат
 натриум кроскармелоза
 црвен железо оксид (E172)
 магнезиум стеарат
 натриум стеарил фумарат

Филм-обвивка на таблетата

поливинил алкохол
 макрогол 3350
 титаниум диоксид
 талк
 црвен железо оксид (E172)
 жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

Рокот на траење по првото отворање на шишенцето е 2 месеци, доколку се чува на температура до 25°C.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Чувајте го шишенцето цврсто затворено за да се заштити од влага.

За условите на чување по првото отворање, погледнете во точка 6.3.

6.5 Пакување

Шишенце од полиетилен со висока густина (HDPE), заштитно полипропиленско капаче отпорно на деца со интегриран десикант од гел од силика.

Големини на пакувањето: 30 филм-обложени таблети (1x30).



1.3.1	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-4122/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

01.04.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2023

