

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila (u obliku tenofoviridizoproksilfumarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičasta, bikonveksna filmom obložena tableta u obliku kapsule, približne veličine 20 mm x 11 mm, s utisnutom oznakom 'L33' s jedne strane i bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA je kombinacija fiksne doze efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata. Indiciran je za liječenje odraslih osoba u dobi od 18 godina i više, koje su inficirane humanim virusom imunodeficijencije-1 (HIV-1), s virološkom supresijom razina HIV-1 RNA na < 50 kopija/ml na trenutnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji tijekom više od tri mjeseca. Prije započinjanja prvog režima antiretrovirusnog liječenja, bolesnici nisu smjeli doživjeti virološki neuspjeh na bilo koju raniju antiretrovirusnu terapiju i mora biti ustanovljeno da nisu nosili sojeve virusa s mutacijama koje pokazuju značajnu rezistenciju na bilo koju od tri komponente koje sadrži Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Dokaz koristi kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila prvenstveno se temelji na podacima 48-tjednog kliničkog ispitivanja u kojem su bolesnici sa stabilnom virološkom supresijom na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji prešli na uzimanje kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 5.1). Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao niti na onima sa značajnim prethodnim liječenjima.

Nema dostupnih podataka koji bi poduprli primjenu kombinacije fiksne doze efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila i drugih antiretrovirusnih tvari.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA je jedna tableta dnevno primijenjena peroralno.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnik treba što prije uzeti Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA i potom ga nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA, a prošlo je više od 12 sati i uskoro je vrijeme za uzimanje sljedeće doze, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povрати unutar 1 sata od uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA, treba uzeti još jednu tabletu. Ako bolesnik povрати nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Kako bi se povećala tolerancija na efavirenz s obzirom na nuspojave na živčanom sustavu, preporučuje se uzimanje prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Predviđa se izloženost tenofovirusu (AUC) približno 30 % manja nakon uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofoviridizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.2). Podaci o kliničkim učincima smanjenja farmakokinetičke izloženosti nisu dostupni. U bolesnika s virološkom supresijom može se očekivati ograničen klinički značaj ovog smanjenja (vidjeti dio 5.1).

Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA ili kada je nužno prilagođavanje doze, postoje odvojeni pripravci efavirena, emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

U slučaju prekida terapije lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA, nužno je uzeti u obzir dugo poluvrijeme efavirena (vidjeti dio 5.2) te duga unutarstanična poluvremena emtricitabina i tenofovira. Zbog varijabilnosti ovih parametara među bolesnicima i mogućnosti razvoja rezistencije moraju se konzultirati smjernice za liječenje inficiranih HIV-om, a treba uzeti u obzir i razlog prekida terapije.

Prilagođavanje doze: Ako se Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA primjenjuje istodobno s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, može se uzeti u obzir davanje dodatnih 200 mg efavirena dnevno (ukupno 800 mg) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA se starijim osobama treba davati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se davanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofoviridizoproksila što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s blagom bolesti jetre (Child-Pugh-Turcotte (CPT), stadij A) mogu se liječiti uobičajenom preporučenom dozom lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Nužno je pomno pratiti dolazi li u bolesnika do razvoja nuspojava, naročito do simptoma na živčanom sustavu povezanih s efavirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ako se prekine liječenje lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA u bolesnika koji su istovremeno inficirani virusima HIV-a i HBV-a, te bolesnike treba pomno nadzirati zbog pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA tablete treba cijele progutati s vodom, jednom dnevno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimoizidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin). Kompeticija efavirenza za citokrom P450 (CYP) 3A4 može dovesti do inhibicije metabolizma i stvoriti mogućnost ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (na primjer, srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanih značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi. Do ovog učinka dolazi zbog indukcije CYP3A4 ili P-glikoproteina (P-gp) efavirenzom i može dovesti do gubitka terapijskog učinka elbasvira/grazoprevira (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s vorikonazolom. Efavirenz značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi, dok vorikonazol značajno povećava koncentraciju efavirenza u plazmi. Budući da je Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA kombinirani lijek s fiksnim dozama, doza efavirenza ne može se mijenjati (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika smanjenih koncentracija u plazmi i smanjenih kliničkih učinaka efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika koji imaju:

- u obiteljskoj anamnezi iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu ili neko drugo kliničko stanje za koje je poznato da produljuje QTc interval
- anamnezu simptomatskih srčanih aritmija ili klinički značajne bradikardije ili kongestivnog srčanog zatajenja popraćenog smanjenom ejelektivskom frakcijom lijeve klijetke
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju.

Istodobna primjena s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval (proaritmici). Ti lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III
- neuroleptike, antidepressive
- određene antibiotike uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola
- određeni nesesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- određene antimalarike
- metadon (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA se, kao fiksna kombinacija, ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže iste djelatne tvari, emtricitabin ili tenofoviridizoprosil.

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA se ne smije primjenjivati zajedno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid.

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA i didanozina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira se ne preporučuje jer se očekuje da će se koncentracija velpatasvira i voksilaprevira u plazmi smanjiti nakon istodobne primjene s efavirenzom što će dovesti do smanjenog terapijskog djelovanja sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5).

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoprosila u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta Ginko biloba (vidjeti dio 4.5).

Prelazak s režima antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze (IP)

Trenutno raspoloživi podaci ukazuju na sljedeći trend: u bolesnika koji se liječe režimom antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze prelazak na kombinaciju fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoprosila može dovesti do smanjenog odgovora na terapiju (vidjeti dio 5.1). Te bolesnike nužno je pomno pratiti radi mogućnosti povećanja virusnog opterećenja te, budući da se sigurnosni profil efavirenza razlikuje od profila inhibitora proteaze, za nuspojave.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju kombinaciju fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofoviridizoprosil ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi zbog toga trebali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Učinak hrane

Uzimanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA s hranom može povećati izloženost efavirenu (vidjeti dio 5.2) te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil STADA na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

Bolest jetre

Nisu ustanovljene farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoprosila u bolesnika sa značajnim postojećim oštećenjima funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Kombinacija fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofoviridizoprosil je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da se efavirenz primarno metabolizira putem CYP sustava, nužna je pažnja pri davanju kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoprosila bolesnicima s blagim oštećenjem jetre. Te bolesnike nužno je pomno pratiti radi pojave nuspojava efavirenza, naročito simptoma na živčanom sustavu. Nužno je periodički vršiti laboratorijske testove kako bi se procijenila njihova bolest jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Postoje li dokazi o pogoršanju bolesti jetre ili stalno povišenje serumskih transaminaza za više od 5 puta iznad gornje granice normalnog raspona, nužno je odmjeriti koristi nastavka terapije lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil STADA naspram mogućeg rizika značajne toksičnosti za jetru. U tih bolesnika mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije (vidjeti dio 4.8).

Praćenje jetrenih enzima preporučuje se i u bolesnika koji primaju druge lijekove uz koje je vezana toksičnost za jetru.

Događaji povezani s jetrom

Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o zatajenju jetre i u bolesnika bez prethodno postojećih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika (vidjeti dio 4.8). Nužno je uzeti u obzir praćenje jetrenih enzima kod svih bolesnika, bez obzira na prethodna postojeća oštećenja funkcije jetre ili druge faktore rizika.

Bolesnici s istodobnom infekcijom virusom HIV-a i virusom hepatitisa B (HBV) ili C (HCV)

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni CART-om izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava.

U cilju optimalnog liječenja infekcije HIV-om u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom HBV-a, liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje HIV-a.

U slučaju istodobne antivirusne terapije hepatitisa B ili C, potrebno je također pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovir dizoproksila u liječenju kronične infekcije virusom HBV-a. Emtricitabin i tenofovir su u farmakodinamičkim ispitivanjima pojedinačno i u kombinaciji pokazali aktivnost protiv HBV-a (vidjeti dio 5.1). Ograničeno kliničko iskustvo navodi na zaključak da emtricitabin i tenofovir dizoproksil posjeduju anti-HBV aktivnost kada se upotrebljavaju u antiretrovirusnoj kombiniranoj terapiji za kontrolu infekcije HIV-om. Prekid liječenja kombinacijom fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofovir dizoproksil u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno inficirane HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje kombinacijom fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofovir dizoproksil treba pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje četiri mjeseca nakon prekida liječenja kombinacijom fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofovir dizoproksil. Ako je to prikladno, može biti opravdano nastaviti terapiju za hepatitis B. U bolesnika s uznapredovalom bolesti jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja, jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Produljenje QTc intervala

Opaženo je produljenje QTc intervala kod primjene efavirenza (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Za bolesnike s povećanim rizikom od *torsade de pointes* ili koji primaju lijekove za koje je poznat rizik od razvoja *torsade de pointes* potrebno je razmotriti zamjenu za lijek Efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil STADA.

Psihijatrijski simptomi

Postoje izvješća o psihijatrijskim nuspojavama u bolesnika koji su uzimali efavirenz. Čini se da u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti postoji veći rizik od ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. Posebno je uočena češća teška depresija u osoba s depresijom u anamnezi. Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o teškoj depresiji, samoubojstvu, halucinacijama, ponašanju sličnome psihozi i katatoniji. Bolesnike treba uputiti da se, osjete li simptome poput teške depresije, psihoze ili samoubilačkih ideja, moraju odmah obratiti svojem

liječniku radi procjene moguće povezanosti tih simptoma s upotrebom efavirenza te, radi utvrđivanja nadmašuje li rizik uslijed nastavka terapije koristi od terapije (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava

U bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali 600 mg efavirenza dnevno često su uočene nuspojave koje između ostalog uključuju omaglicu, nesanicu, somnolenciju, smanjenu koncentraciju i abnormalne snove. Omaglica je uočena i u kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom. U kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom prijavljeni su slučajevi glavobolje (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava povezani s efavirenzom obično počinju tijekom prvog, ili prva dva dana terapije i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Bolesnicima treba objasniti da će, ukoliko se pojave, ti uobičajeni simptomi biti ublaženi tijekom trajanja terapije te da se na temelju njih ne može predvidjeti naknadna pojava bilo kakvih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Napadaji

U bolesnika koji primaju efavirenz uočene su konvulzije, obično uz pozitivnu anamnezu napadaja. U bolesnika koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno metaboliziraju u jetri, poput fenitoina, karbamazepina i fenobarbitala, može postojati potreba za povremenom kontrolom razine ovih lijekova u plazmi. U ispitivanju interakcija među lijekovima, koncentracije karbamazepina u plazmi smanjile su se kada je karbamazepin primjenjivan istodobno s efavirenzom (vidjeti dio 4.5). Oprez je potreban kod svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se davanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dio 4.2 i 5.2). Treba izbjegavati primjenu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA istodobno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnog lijeka. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila i nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovera, interleukina-2), nužno je jednom tjedno provjeravati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s čimbenicima rizika za oštećenje funkcije bubrega koji su liječeni tenofovirdizoproksilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflatornih lijekova (NSAIL). Ako se Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA primjenjuje istodobno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Pri primjeni tenofovirdizoproksila u kliničkoj praksi, zabilježeno je zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se izračunati klirens kreatinina u svih bolesnika prije nego se započne terapija kombinacijom fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofovirdizoproksil te pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i razinu fosfata u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i svakih tri do šest mjeseci nakon toga u bolesnika bez bubrežnih čimbenika rizika. U bolesnika s anamnezom bubrežne disfunkcije ili rizikom od oštećenja funkcije bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Ako je razina fosfata u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili ako se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min u bilo kojeg bolesnika koji prima kombinaciju fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofovirdizoproksil, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, uključujući mjerenja koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Budući da je Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA kombinirani lijek i intervali doziranja pojedinačnih komponenti ne mogu se mijenjati, liječenje lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA mora se prekinuti u bolesnika u kojih je

potvrđen klirens kreatinina < 50 ml/min ili u kojih je razina fosfata u serumu snižena na $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Prekid liječenja lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok. Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje odvojeni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila.

Učinci na kosti

Abnormalnosti na kostima poput osteomalacije, koje se mogu manifestirati kao perzistirajuća ili pogoršavajuća bol u kostima i koje rijetko mogu pridonijeti prijelomima, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofoviridizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om. Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze.

Općenito, s obzirom na koštane abnormalnosti povezane s tenofoviridizoproksilom i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofoviridizoproksila na zdravlje kosti i rizik prijeloma, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja.

U slučaju sumnje ili potvrđene koštane abnormalnosti, potrebno je odgovarajuće se konzultirati.

Reakcije na koži

Zabilježen je blag do umjeren osip pri uzimanju pojedinačnih komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA. Osip povezan s komponentom efavirenzom obično nestaje u nastavku terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu poboljšati podnošljivost i ubrzati nestajanje osipa.

U manje od 1 % bolesnika liječenih efavirenzom zabilježen je teški oblik osipa s mjehurima, vlažna deskvamacija ili ulceracija (vidjeti dio 4.8). Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1 %. Primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila mora se prekinuti ako se u bolesnika razvije težak osip povezan s nastajanjem mjehura, deskvamacija, uključenost sluznica ili povišena tjelesna temperatura. Iskustva s efavirenzom u bolesnika koji su prekinuli uzimanje drugih antiretrovirusnih lijekova klase NNRTI ograničena su. Uzimanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA ne preporučuje se bolesnicima u kojih se tijekom uzimanja NNRTI lijekova pojavila po život opasna kožna reakcija (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno

ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analozima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Bolesnici s mutacijama virusa HIV-1

Primjenu kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila treba izbjegavati u bolesnika inficiranih virusom HIV-1 s mutacijama K65R, M184V/I ili K103N (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

Starije osobe

Kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne ili jetrene funkcije pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Obzirom da Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu se pojaviti i s lijekom Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA. Ispitivanja interakcija s ovim tvarima provedena su samo u odraslih.

Kao lijek s fiksnom kombinacijom doza, Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadržavaju te iste komponente, emtricitabin ili tenofoviridizoproksil. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA se ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA se ne smije primjenjivati istodobno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin. Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid.

Efavirenz djeluje kao *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Spojevi koji su supstrati ovih enzima mogu imati smanjene koncentracije u plazmi kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom. Efavirenz može biti induktor CYP2C19 i CYP2C9; međutim *in vitro* je opažena i inhibicija pa neto učinak istodobne primjene sa supstratima ovih enzima nije jasan (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena efavirenza s metamizolom, koji je induktor metabolizirajućih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzročiti smanjenje koncentracije efavirenza u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se efavirenz i metamizol istodobno primjenjuju; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

Izloženost efavirenu može biti povećana kada se primjenjuje s lijekovima (na primjer ritonavirom) ili hranom (na primjer sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Spojevi ili biljni pripravci (na primjer, ekstrakt Ginko biloba i gospina trava), koji induciraju ove enzime, mogu dovesti do smanjenja koncentracije efavirenza u plazmi. Istodobna primjena gospine trave je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena ekstrakta Ginko biloba (vidjeti dio 4.4).

In vitro i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su da je potencijal za interakcije emtricitabina i tenofovirdizoproksila s drugim lijekovima, posredovane CYP sustavom, nizak.

Test interakcije kanabinoida

Efavirenz se ne vezuje za kanabinoidne receptore. S nekim testovima za probir zabilježeni su lažno pozitivni rezultati kanabinoidnih testova urina u neinficiranih i HIV-om inficiranih ispitanika koji su primali efavirenz.

U takvim se slučajevima preporučuje potvrditi pozitivan rezultat specifičnijom metodom kao što je plinska kromatografija/masena spektrometrija.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Kombinacija fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila se ne smije uzimati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimoizidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovih metabolizama može dovesti to ozbiljnih i po život opasnih učinaka (vidjeti dio 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i elbasvira/grazoprevira kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1).

Vorikonazol: Istodobna primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana. Budući da je Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA lijek s kombinacijom fiksnih doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA ne smiju primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1).

Gospina trava (Hypericum perforatum): Istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana. Razine efavirenza u plazmi mogu biti snižene u slučaju istodobnog uzimanja gospine trave jer ona inducira enzime koji metaboliziraju lijek i/ili transportne proteine. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba prestati s njezinim uzimanjem te se moraju provjeriti razine virusa i, ako je moguće, razine efavirenza. Razine efavirenza mogu se povećati s prestankom uzimanja gospine trave. Indukcijski učinak gospine trave može perzistirati najmanje 2 tjedna nakon prestanka njezinog uzimanja (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji produljuju QT interval: Lijek Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval i mogu dovesti do *torsade de pointes*, kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i

antidepresivi, određeni antibiotici uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola, određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, određeni antimalarici i metadon (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Atazanavir/ritonavir: Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporučene doze za atazanavir/ritonavir kada se primjenjuje u kombinaciji s fiksnom dozom efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila. Iz tog se razloga ne preporučuje istodobna primjena atazanavira/ritonavira i kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (vidjeti Tablicu 1).

Didanozin: ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti Tablicu 1).

Sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir: ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 1).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima: Kako se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju putem bubrega, istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istodobno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA istodobno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnog lijeka. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

Prazikvantel: Ne preporučuje se istodobna primjena s prazikvantelom zbog značajnog smanjenja koncentracije prazikvantela u plazmi, uz rizik od neuspješnog liječenja zbog pojačanog metabolizma u jetri izazvanog efavirenzom. U slučaju da je ta kombinacija potrebna, može se razmotriti povećana doza prazikvantela.

Druge interakcije

Interakcije između lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u nastavku u Tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dvaput na dan kao „b.i.d.”, jedanput na dan kao „q.d.” i svakih 8 sati kao „q8h”). U zagradama su prikazani 90 %-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 1: Interakcije između kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antivirusni lijekovi protiv HIV-a		
Inhibitori proteaze		

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofovirdizoproksilom 245 mg
atazanavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom) atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10) Istodobna primjena atazanavira/ritonavira s tenofovirom dovela je do povećane izloženosti tenofovirusu. Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje u radu bubrega. atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % do ↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8 do ↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31 do ↓ 51) atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 % do ↑ 26 %) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 % do ↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4). * U usporedbi s atazanavirom 300 mg/ritonavirirom 100 mg q.d. koji se uzima navečer, bez efavirenza. Ovo smanjenje vrijednosti C_{min} atazanavira moglo bi negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** temeljeno na usporedbi prijašnjih podataka. Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s atazanavirom/ritonavirirom. Interakcija nije ispitana.	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira/ritonavira s kombinacijom fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila.
atazanavir/ritonavir/emtricitabin		
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *manje od preporučenih doza; slični rezultati očekuju se s preporučenim dozama. darunavir/ritonavir/tenofovir dizoproksil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg	darunavir: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (inhibicija CYP3A4) darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil u kombinaciji s darunavirom/ritonavirirom 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C_{min} darunavira. Ako će se efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil primjenjivati u kombinaciji s darunavirom/ritonavirirom, treba primjenjivati režim darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan. Darunavir/ritonavir trebaju se uzimati pažljivo u kombinaciji s efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksilom.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
q.d.) *manje od preporučene doze darunavir/ritonavir/emtricitabin	tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 % Interakcija nije ispitana. Zbog različitih puteva eliminacije, ne očekuje se nikakva interakcija.	ksilom. Pogledajte redak za ritonavir u nastavku. Može biti indiciran nadzor funkcije bubrega, osobito u bolesnika s postojećom sistemskom bolešću ili bolešću bubrega te u bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin fosamprenavir/ritonavir/tenofoviridizoprosil	Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija. Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoprosil i fosamprenavir/ritonavir mogu se uzimati zajedno bez prilagođavanja doze. Pogledajte redak za ritonavir u nastavku.
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓ 47) C_{min} : ↓ 40 % Slično smanjenje izloženosti indinaviru uočeno je kada je indinavir u dozi 1000 mg q8h davan zajedno s efavirenzom u dozi 600 mg q.d. (indukcija CYP3A4) Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir u nastavku.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za indinavir ako se on dozira s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila. Iako nije ustanovljen klinički značaj smanjenih koncentracija indinavira, prilikom odabira režima koji sadrži i efavirenz, sastavnicu kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, potrebno je uzeti u obzir opseg farmakokinetičke interakcije.
indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔	
indinavir/tenofoviridizoproksil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔	
lopinavir/ritonavir/tenofoviridizoproksil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66)	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za lopinavir/ritonavir kada se primjenjuje s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina/tenofoviridizoproksila. Ne preporučuje se istodobna primjena lopinavira/ritonavira s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofovirdizoproksilom 245 mg
	Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaj rada bubrega.	
lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/ efavirenz lopinavir/ritonavir tablete/ efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.) lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Značajno smanjenje izloženosti lopinaviru zbog koje je nužno prilagođavanje doze lopinavira/ritonavira. U slučaju uzimanja dva puta dnevno u kombinaciji s efavirenzom i dva NRTI lijeka, 533/133 mg lopinavira/ritonavira (meke kapsule) dovodi do sličnih koncentracija lopinavira u plazmi u usporedbi s lopinavirom/ritonavirom (meke kapsule) u dozi 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirenza (podaci iz prošlosti). Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40 % Koncentracije lopinavira: slične dozi lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirenza. Kada se primjenjuje zajedno s efavirenzom, nužno je podešavanje doze lopinavira/ritonavira. Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir u nastavku. Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	ritonavir: AUC ujutro: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC navečer: ↔ C_{max} ujutro: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C_{max} navečer: ↔ C_{min} ujutro: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86) C_{min} navečer: ↑ 24 % (↑ 3 do ↑ 50) efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C_{max} : ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C_{min} : ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46) (inhibicija oksidativnog metabolizma u kojem sudjeluju enzimi CYP) Kada je efavirenz davan s ritonavirirom u dozi 500 mg ili 600 mg dva puta dnevno, bolesnici nisu dobro podnosili tu kombinaciju (na primjer, dolazilo je do vrtoglavica, mučnina, parastezije i povećanja vrijednosti enzima jetre). Nije dostupno dovoljno podataka o toleranciji efavirenza u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg, jednom ili dva puta dnevno).	Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira u dozama od 600 mg s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila. Ako se kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabin-tenofoviridizoproksila daje s niskim dozama ritonavira, nužno je uzeti u obzir veću mogućnost pojave štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.
ritonavir/emtricitabin ritonavir/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz sakvinavir/ritonavir/tenofoviridizoproksil 1 sakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana. Podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir iznad. Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada je tenofoviridizoproksil primjenjivan istodobno sa sakvinavirom ojačanim ritonavirirom. Interakcija nije ispitana.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za sakvinavir/ritonavir kada se primjenjuje s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila. Ne preporučuje se istodobna primjena sakvinavira/ritonavira s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila. Ne preporučuje se davanje efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.) maravirok/tenofoviridizoproksil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 do ↓ 51) C_{max} : ↓ 51 % (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak. maravirok: AUC _{12h} : ↔ C_{max} : ↔	Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadržava maravirok.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofovirdizoproksilom 245 mg
maravirok/emtricitabin	Koncentracije tenofovira nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak. Interakcija nije ispitana.	
Inhibitor prijenosa niza integraze		
raltegravir/efavirenz (400 mg u jednoj dozi/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Fiksna kombinacija efavirenz-emtricitabin-tenofovirdizoproksila i raltegravira može se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
raltegravir/tenofovirdizoproksil (400 mg b.i.d./-)	raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (mekanizam interakcije nije poznat)	
	tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
raltegravir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lijekovi klase NRTI i NNRTI		
lijekovi klase NRTI / efavirenz	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcije efavirenza i lijekova klase NRTI osim lamivudina, zidovudina i tenofovirdizoproksila. Nisu ustanovljene klinički značajne interakcije niti se one očekuju jer se lijekovi klase NRTI metaboliziraju drukčijim putem od efavirenza i nije vjerojatno da bi se natjecali za iste metaboličke enzime i putove eliminacije.	Zbog sličnosti između lamivudina i emtricitabina, komponente kombinacije fiksne doze, kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila se ne bi trebala davati istodobno s lamivudinom (vidjeti dio 4.4).
lijekovi klase NNRTI / efavirenz	Interakcija nije ispitana.	Budući da se korištenje dvaju lijekova klase NNRTI nije pokazalo korisnim u smislu djelotvornosti i sigurnosti, ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila i nekog drugog lijeka klase NNRTI.
didanozin/tenofovirdizoproksil	Istodobna primjena tenofovirdizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu od 40-60 %.	Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila i didanozina.
didanozin/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom.
didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, ponekad sa smrtnim ishodom.
		Istodobna primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
		dozi od 400 mg dnevno povezana je sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, čemu je mogući uzrok unutarstanična interakcija koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg koja se primjenjuje istodobno s terapijom tenofoviridizoproksilom, povezana je s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha za nekoliko ispitivanih kombinacija namijenjenih liječenju HIV-1 infekcije.
Antivirusni lijekovi protiv hepatitisa C		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na elbasvir) grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na grazoprevir) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila i elbasvira/grazoprevira kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj učinak posljedica je značajnih smanjenja koncentracija elbasvira/grazoprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A4 ili P-gp-a. Za više informacija vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za elbasvir/grazoprevir.
glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	Očekuje se: glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom, komponentom kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi te dovesti do smanjenog terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila. Za više informacija vidjeti informacije o propisivanju glekaprevira/pibrentasvira.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (od ↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (od ↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (od ↓ 43 do ↑ 24) sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98 % (od ↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (od ↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (od ↑ 137 do ↑ 197)	Nema preporučenih prilagodbi doziranja. Povećano izlaganje tenofovirusu može pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući bolesti bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94)	Očekuje se da će istodobna primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila i sofosbuvira/velpatasvira smanjiti koncentraciju velpatasvira u plazmi. Primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila zajedno sa sofosbuvikom/velpatasvirom ili sofosbuvikom/velpatasvirom/voksilapre virom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
	C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 do ↑ 143)	
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuvirirom/velpatasvirom. <i>Očekivano:</i> voksilaprevir:↓	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofovirdizoproksilom 245 mg
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (od ↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (od ↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (od ↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila i sofosbuvir mogu se istodobno primjenjivati bez prilagodbe doziranja.
Antibiotici		
klaritromicin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	klaritromicin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) U 46 % neinficiranih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin pojavio se osip.	Nije poznat klinički značaj promjena razina klaritromicina u plazmi. Može se razmotriti primjena alternativa klaritromicinu (npr. azitromicin). Nisu ispitivane kombinacije drugih makrolidnih antibiotika, npr. eritromicina, i kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila.
klaritromicin/emtricitabin klaritromicin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	
Antimikobakterici		
rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Kada se rifabutin primjenjuje zajedno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila, njegova se dnevna doza treba povećati za 50 %. U režimima gdje se rifabutin daje 2 ili 3 puta tjedno zajedno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila treba razmotriti udvostručavanje doze rifabutina. Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno
rifabutin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
rifabutin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kada se kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila primjenjuje s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, s dodatnih 200 mg/dnevno (ukupno 800 mg) efavirenza može se postići izloženost efavirenu slična onoj kod dnevne doze efavirenza od 600 mg kada se primjenjuje bez rifampicina. Klinički učinci tog usklađivanja doze nisu adekvatno analizirani. Prilikom podešavanja doze nužno je uzeti u obzir pojedinačnu toleranciju i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagođavanje doze rifampicina kada se primjenjuje s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila.
rifamicipin/tenofoviridizoproksil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
rifampicin/emtricitabin	tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Interakcija nije ispitana.	
Antimikotici		
itakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	itakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (smanjenje koncentracija itakozanola: indukcija CYP3A4) hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Budući da se ne može dati preporuka doze za itakonazol kada se primjenjuje s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, treba razmotriti alternativnu antifungalnu terapiju.
itakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
itakonazol/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukcija UDP-G)	Treba izbjegavati istodobnu primjenu posakonazola i kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, osim ako koristi za bolesnika premašuju rizik.
posakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.) vorikonazol/emtricitabin vorikonazol/tenofoviridizoproksil	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) Istodobna primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Budući da je efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil proizvod s fiksnom kombinacijom doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila ne smiju primjenjivati istodobno.
Antimalarici		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (tableta od 20/120 mg, 6 doza po 4 tablete tijekom 3 dana/600mg q.d.) artemeter/lumefantrin/emtricitabin artemeter/lumefantrin/ tenofoviridizoproksil	artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % dihidroartemisinin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4) Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Budući da smanjene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu imati za posljedicu smanjenu antimalarijsku djelotvornost, preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila i artemeter/lumefantrin tableta.
atovakvon i progvanilklorid/efavirenz (250/100 mg u jednoj dozi/600 mg q.d.) atovakvon i progvanilklorid/ emtricitabin atovakvon i progvanilklorid/ tenofoviridizoproksil	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61) Progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔ Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Istodobnu primjenu atovakvona/progvanila s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila treba izbjegavati.
ANTI-KONVULZIVI		

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.) karbamazepin/emtricitabin karbamazepin/tenofoviridizoproksil	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 do ↓ 33) C_{max} : ↓ 20 % (↓ 15 do ↓ 24) C_{min} : ↓ 35 % (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 do ↓ 40) C_{max} : ↓ 21 % (↓ 15 do ↓ 26) C_{min} : ↓ 47 % (↓ 41 do ↓ 53) (smanjenje koncentracija karbamazepina: indukcija CYP3A4; smanjenje koncentracije efavirenza: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) Istodobna primjena viših doza efavirenza ili karbamazepina nije ispitana. Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Ne može se dati preporuka doze za primjenu kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila s karbamazepinom. Potrebno je razmotriti primjenu drugog antikonvulziva. Povremeno se trebaju kontrolirati razine karbamazepina u plazmi.
fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati CYP izozima	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom niti tenofoviridizoproksilom. Postoji potencijal za smanjenje ili povećanje koncentracija plazme fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati CYP izozima kada se primjenjuju zajedno s efavirenzom.	Ako se kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila primjenjuje istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat CYP izozima, potrebne su povremene kontrole razina antikonvulziva.
valproatna kiselina / efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.) valproatna kiselina / emtricitabin valproatna kiselina / tenofoviridizoproksil	Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirenza. Ograničeni podaci ukazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproatne kiseline. Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Efavirenz-emtricitabin-tenofoviridizoproksil i valproatna kiselina mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze. Bolesnike treba nadzirati radi kontrole napadaja.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz vigabatrin/emtricitabin gabapentin/emtricitabin vigabatrin/tenofoviridizoproksil gabapentin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se vigabatrin i gabapentin eliminiraju nepromijenjeni isključivo u mokraći i nije vjerojatno da bi se natjecali za metaboličke enzime i puteve eliminacije efavirenza. Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila i vigabatrin ili gabapentin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Efavirenz ima potencijal povećanja ili	Kada se varfarin ili acenokumarol primjenjuju istodobno s kombinacijom

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
	smanjenja koncentracija u plazmi i učinaka varfarina ili acenokumarola.	fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, možda će biti potrebno prilagođavanje njihove doze.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Ako se primjenjuje istodobno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, povećanja doze sertralina treba usklađivati s kliničkim odgovorom.
sertralin/emtricitabin sertralin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	paroksetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila i paroksetin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
paroksetin/emtricitabin paroksetin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Budući da fluoksetin ima metabolitički profil sličan paroksetinu, tj. snažan učinak inhibicije CYP2D6, može se očekivati izostanak interakcije.	Kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila i fluoksetin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
fluoksetin/emtricitabin fluoksetin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	
Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina		
bupropion/efavirenz [150 mg u jednoj dozi (s održanim oslobađanjem)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 47) Hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 to ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Povećanja doze bupropiona treba usklađivati s kliničkim odgovorom, ali ne smije se prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebna prilagodba doze efavirenza.
bupropion/emtricitabin bupropion/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI		
Blokatori kalcijevih kanala		

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofovirdizoproksilom 245 mg
diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povećanje parametara farmakokinetike efavirenza ne smatra se klinički značajnim. Interakcija nije ispitana.	Podešavanja doze diltiazema kada se primjenjuje istodobno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina- tenofovirdizoproksila treba usklađivati s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin diltiazem/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom niti tenofovirdizoproksilom. Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s blokatorom kalcijevih kanala koji je supstrat enzima CYP3A4, postoji mogućnost smanjenja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala.	Podešavanja doze blokatora kalcijevih kanala kada se primjenjuju istodobno s kombinacijom fiksne doze efavirenza- emtricitabina-tenofovirdizoproksila treba usklađivati s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala).
LIJEKOVI ZA SMANJENJE LIPIDA		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51) Ukupni aktivni inhibitori HMG CoA reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26)	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze atorvastatina kada se primjenjuje istodobno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina- tenofovirdizoproksila (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
atorvastatin/emtricitabin atorvastatin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.) pravastatin/emtricitabin pravastatin/tenofoviridizoproksil	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 do ↓ 12) Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze pravastatina kada se primjenjuje istodobno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin).
simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.) simvastatin/emtricitabin simvastatin/tenofoviridizoproksil	simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79) simvastatin u obliku kiseline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58) Ukupni aktivni inhibitori HMG CoA reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije imalo učinak na vrijednosti efavirenza AUC ili C _{max} . Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Potrebna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze simvastatina kada se primjenjuje istodobno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin).
rosuvastatin/efavirenz rosuvastatin/emtricitabin rosuvastatin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje putem stolice i zato se ne očekuje interakcija s efavirenzom. Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila i rosuvasatin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Peroralna primjena: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) norgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: ne postoji klinički	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
etinilestradiol/tenofoviridizoproksil (-/245 mg q.d.) norgestimat/etinilestradiol/emtricitabin	značajna interakcija. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat. etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Interakcija nije ispitana.	
Injekcija: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA) / efavirenz (150 mg i.m., jedna doza DMPA) DMPA/tenofoviridizoproksil DMPA/emtricitabin	Tromjesečno ispitivanje interakcije lijekova nije pokazalo značajne razlike u parametrima farmakokinetike MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju s efavirenzom i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slične rezultate dobili su i drugi istraživači, iako su u drugom istraživanju postojale veće razlike u razinama MPA u plazmi. U oba istraživanja razine progesterona u plazmi u ispitanika koji su primali efavirenz i DMPA ostale su niske u skladu sa supresijom ovulacije. Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Budući da su dostupne ograničene informacije, osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
Implantat: etonogestrel/efavirenz etonogestrel/tenofoviridizoproksil etonogestrel/emtricitabin	Može se očekivati smanjenje izloženosti etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje povremena izvješća o kontracepcijskom neuspjehu s etonogestrelom u bolesnika koji su bili izloženi efavirenu. Interakcija nije ispitana. Interakcija nije ispitana.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
IMUNOSUPRESIVI		
Imunosupresivi koji se metaboliziraju enzimom CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz takrolimus/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Interakcija nije ispitana. Može se očekivati ↓ izloženosti imunosupresivu (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu. takrolimus: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{24h} : ↔ emtricitabin:	Možda će biti potrebno prilagođavanje doze imunosupresiva. Prilikom početka ili prekida terapije kombinacijom fiksne doze efavirena-emtricitabina-tenofoviridizoproksila preporučuje se pomno praćenje koncentracija imunosupresiva tijekom najmanje dva tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90 % intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s efavirenzom 600 mg, emtricitabinom 200 mg, tenofoviridizoproksilom 245 mg
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ tenofoviridizoproksil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U istraživanju s intravenskim ovisnicima o drogama inficiranim virusom HIV-a istodobna primjena efavirenza i metadona dovela je do smanjenja razine metadona u plazmi i znakova apstinencije od opijata. Doza metadona povećana je za prosječno 22 % da bi se ublažili simptomi apstinencijske krize.	Treba izbjegavati istodobnu primjenu s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila zbog rizika od produljenja QTc-a (vidjeti dio 4.3).
metadon/tenofoviridizoproksil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
metadon/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Unatoč smanjenju izloženosti buprenorfinu, nijedan bolesnik nije pokazao simptome apstinencijske krize. Kada se buprenorfin primjenjuje istodobno s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, prilagođavanje doze buprenorfina možda neće biti potrebno.
buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

¹ Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se efavirenz primjenjuje istodobno s azitromicinom, cetirizinom, fosampremavirom/ritonavrirom, lorazepamom, zidovudinom, antacidima koji sadržavaju hidroksid aluminija/magnezija, famotidinom ili flukonazolom. Potencijal za interakcije s efavirenzom i drugim azolskim antimikoticima, poput ketokonazola, nije ispitan.

Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se emtricitabin primjenjuje zajedno sa stavudinom, zidovudinom ili famciklovirom. Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se tenofovirdizoprosil primjenjuje istodobno s emtricitabinom ili ribavirinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi (pogledajte nastavak teksta i dio 5.3).

Žene koje primaju Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoprosil STADA trebaju izbjegavati trudnoću.

Žene reproduktivne dobi trebaju prije početka terapije lijekom

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoprosil STADA obaviti testiranje trudnoće.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Tijekom terapije kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoprosila barijerna kontracepcija se uvijek treba koristiti u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (na primjer, oralnim ili drugim hormonalnim kontraceptivima, vidjeti dio 4.5). Zbog dugog poluvremena efavirenza preporučuje se korištenje odgovarajućih metoda kontracepcije 12 tjedana nakon prekida terapije kombinacijom fiksne doze efavirenz-emtricitabin-tenofovirdizoprosil.

Trudnoća

Efavirenz: Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja efavirenzom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje s oštećenjem neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirenza, emtricitabina i tenofovira dizoprosila. Uzročno-posljedična veza ovih događaja s primjenom efavirenza nije utvrđena i nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja neuralne cijevi dolazi u prva 4 tjedna razvoja ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirenu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretrovirok (*Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) zaprimljena su prospektivna izvješća o praćenju ishoda 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja s efavirenzom tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednog djeteta je prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženim u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirenza te onima u kontrolnoj skupini HIV-negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorođene djece.

Malformacije su uočene u plodova majmuna koji su tretirani efavirenzom (vidjeti dio 5.3).

Emtricitabin i tenofovirdizoprosil: Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom i tenofovirdizoprosilom. Ispitivanja emtricitabina i tenofovirdizoprosila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoprosil STADA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju da kliničko stanje žene zahtijeva liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoprosilom.

Dojenje

Pokazalo se da se efavirenz, emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima efavirenza, emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Stoga se Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoprosil STADA ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak efavirena, emtricitabina ili tenofoviridizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No tijekom liječenja efavirenzom, emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom zabilježeni su slučajevi omaglice. Efavirenz može uzrokovati i pad koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da u slučaju da osjete te simptome trebaju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput vožnje i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Kombinacija efavirena, emtricitabina i tenofoviridizoproksila ispitivana je u 460 bolesnika koji su primali kombinaciju fiksne doze efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (ispitivanje AI266073) ili lijekove s pojedinačnom komponentom (ispitivanje GS-01-934). Nuspojave su općenito bile konzistentne s onima koje su zabilježene u prethodnim ispitivanjima pojedinačnih komponenti. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika koji su liječeni do 48 tjedana u ispitivanju AI266073 za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s kombinacijom fiksne doze efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila bile su psihijatrijski poremećaji (16 %), poremećaji živčanog sustava (13 %) i poremećaji probavnog sustava (7 %).

Zabilježene su teške reakcije na koži poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multiformnog eritema, neuropsihijatrijske nuspojave (uključujući tešku depresiju, samoubojstvo, ponašanje slično psihozi, epileptične napadaje), teški poremećaji jetre, pankreatitis i laktacidoza (ponekad sa smrtnim ishodom).

Zabilježeni su i su rijetki slučajevi oštećenja bubrega, zatajenja bubrega i manje česti slučajevi proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do abnormalnosti kostiju (rijetko pridonoseći nastanku prijeloma). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega u bolesnika koji primaju Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA (vidjeti dio 4.4).

Prekid terapije kombinacijom fiksne doze efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Primjenjivanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA s hranom može povećati izloženost efavirenu te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s kombinacijom fiksne doze efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i pojedinačnim komponentama kombinacije fiksne doze efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji navedene su u Tablici 2 u nastavku, prema klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i komponenti/komponentama kombinacije fiksne doze efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila kojima se nuspojave pripisuju. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$).

Nuspojave povezane s primjenom kombinacije fiksne doze

efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila: Nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja i za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila zabilježene u istraživanju AI266073 (trajanje 48 tjedana, n = 203), a koje nisu povezane s nekom od pojedinačnih komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA uključuju:

Često:

- anoreksija

Manje često:

- suha usta
- inkohherentan govor
- povećani apetit
- smanjeni libido
- mialgija

Tablica 2: Nuspojave povezane s kombinacijom fiksne doze

efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila navedene prema komponenti/komponentama lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA kojima se nuspojave pripisuju

	efavirenz	emtricitabin	tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>			
Često		neutropenija	
Manje često		anemija ¹	
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>			
Često		alergijske reakcije	
Manje često	preosjetljivost		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>			
Vrlo često			hipofosfatemija ²
Često	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često	hiperkolesterolemija ³		hipokalemija ²
Rijetko			laktacidoza
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>			
Često	depresija (teška u 1,6 % slučajeva) ³ , anksioznost ³ , abnormalni snovi ³ , nesanica ³	abnormalni snovi, nesanica	
Manje često	pokušaj samoubojstva ³ , razmišljanje o samoubojstvu ³ , psihoza ³ , manija ³ , paranoja ³ , halucinacije ³ , euforično raspoloženje ³ , afektivna labilnost ³ , konfuzija ³ , agresivnost ³ , katatonija ³		
Rijetko	izvršeno samoubojstvo ^{3,4} , deluzija ^{3,4} , neuroza ^{3,4}		
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>			
Vrlo često		glavobolja	omaglica

	efavirenz	emtricitabin	tenofovirdizoproksil
Često	cerebelarni poremećaji koordinacije i ravnoteže ³ , somnolencija (2,0 %) ³ , glavobolja (5,7 %) ³ , poremećaj pozornosti (3,6 %) ³ , omaglica (8,5 %) ³	omaglica	glavobolja
Manje često	konvulzije ³ , amnezija ³ , abnormalno razmišljanje ³ , ataksija ³ , abnormalna koordinacija ³ , agitacija ³ , tremor		
<i>Poremećaji oka:</i>			
Manje često	zamućen vid		
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>			
Manje često	tinitus, vrtoglavica		
<i>Krvožilni poremećaji:</i>			
Manje često	navale crvenila		
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>			
Vrlo često		proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često	proljev, povraćanje, bolovi u trbuhu, mučnina	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumaska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često	pankreatitis		pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>			
Često	povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena gamaglutamil transferaza (GGT)	povišen AST u serumu i/ili povišen ALT u serumu, hiperbilirubinemija	povišene transaminaze
Manje često	akutni hepatitis		
Rijetko	zatajenje jetre ^{3,4}		jetrena steatoza, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>			
Vrlo često	osip (umjeren do težak, 11,6 %, svi stupnjevi, 18 %) ³		osip
Često	pruritus	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapulozni osip, svrbež, pruritus, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) ¹	
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem ³ , težak osip (< 1 %)	angioedem ⁴	
Rijetko	fotoalergijski dermatitis		angioedem

	efavirenz	emtricitabin	tenofovir dizoproksil
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>			
Vrlo često		povišena kreatin kinaza	
Često			smanjena mineralna gustoća kostiju
Manje često			rabdomioliza ² , mišićna slabost ²
Rijetko			osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{2,4} , miopatija ²
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>			
Manje često			povišen kreatinin, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom
Rijetko			zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ⁴ , nefrogeni dijabetes insipidus
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>			
Manje često	ginekomastija		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>			
Vrlo često			astenija
Često	umor	bol, astenija	

¹ Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika.

² Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovir dizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

³ Dodatne podatke potražite u odjeljku 4.8 Opis odabranih nuspojava.

⁴ Ova je nuspojava uočena tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet za efavirenz, emtricitabin ili tenofovir dizoproksil. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovi statističkog izračuna temeljenog na ukupnom broju bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (n = 3969) ili izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofovir dizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

Osip: U kliničkim ispitivanjima efavirenza kod osipa se uglavnom radilo o blagom do umjerenom makulopapuloznom osipu koji se pojavio unutar prva dva tjedna od početka terapije efavirenzom. U većine bolesnika osip je nestao u nastavku terapije efavirenzom, unutar jednog mjeseca. Može se ponovo započeti s davanjem kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovir dizoproksila bolesnicima u kojih je terapija prekinuta zbog osipa. U slučaju ponovne primjene kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovir dizoproksila preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Psihijatrijski simptomi: Čini se da su bolesnici s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi podložni većem riziku od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava koje su navedene u stupcu Tablice 2 o efavirenu.

Simptomi živčanog sustava: Simptomi živčanog sustava česti su kod efavirenza, jedne od komponenti lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil STADA. U klinički kontroliranim ispitivanjima efavirenza simptomi živčanog sustava umjerenog do teškog intenziteta uočeni su u 19 % (teški oblik 2 %) bolesnika, a u 2 % bolesnika terapija je zbog tih simptoma prekinuta. Simptomi obično

započinju tijekom prvog dana ili prva dva dana terapije efavirenzom i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Mogu se pojaviti i češće ako se kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila uzima istodobno s obrocima, moguće zbog povećanih razina efavirenza u plazmi (vidjeti dio 5.2). Izgleda da davanje doze prije spavanja povećava podnošljivost tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Zatajenje jetre kod efavirenza: Slučajevi zatajenja jetre, uključujući i slučajeve bolesnika bez prethodnih bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih faktora rizika, prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, ponekad su karakterizirani fulminantnim tijekom koji je u nekim slučajevima doveo do transplantacije ili smrti.

Oštećenje funkcije bubrega: Kombinacija fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Sažetak profila sigurnosti primjene). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksila. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istodobno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza: Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofoviridizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima kao što je teško oštećenje funkcije jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 4.3) ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

Metabolički parametri: Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti primjene kod djece mlađe od 18 godina. Ne preporučuje se primjena kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Starije osobe: Kombinacija fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila nije se ispitala u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju jetre ili bubrega pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofoviridizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječi kombinacijom fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici istodobno inficirani HIV/HBV-om ili HCV-om: U ispitivanju GS-01-934 samo je ograničeni broj bolesnika bio istodobno zaražen HBV-om (n=13) ili HCV-om (n=26). Profil nuspojava efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila u bolesnika s istodobnom infekcijom HIV/HBV ili HIV/HCV bio je sličan profilu koji je zapažen u bolesnika zaraženih virusom HIV-a bez istodobne druge infekcije. No kao što se u toj populaciji bolesnika moglo očekivati, porast vrijednosti AST i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja: U bolesnika s HIV-om koji su istodobno imali infekciju HBV-om, nakon prekida liječenja mogući su klinički i laboratorijski znakovi hepatitisa. (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U nekih su bolesnika, koji su slučajno uzeli 600 mg efavirenza dva puta dnevno, uočeni pojačani simptomi na živčanom sustavu. Kod jednog je bolesnika došlo do nekontrolirane kontrakcije mišića.

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

Kao pomoć u eliminaciji neapsorbiranog efavirenza može se koristiti aktivni ugljen. Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja efavirenzom. Budući da efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja na proteine, nije vjerojatno da se dijalizom mogu ukloniti značajne količine efavirenza iz krvi.

Hemodijalizom se može ukloniti do 30 % doze emtricitabina i približno 10 % doze tenofovira. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu, antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije
ATK oznaka: J05AR06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Efavirenz je NNRTI za HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1 (RT) i ne inhibira značajno virus humane imunodeficijencije 2 (HIV-2) RT ili staničnih polimeraza (α , β , γ i δ) deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenzin monofosfata.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNK.

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat slabi su inhibitori DNK polimeraza sisavaca, a toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* niti *in vivo*.

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirenza na QTc interval procijenjen je u otvorenom, aktivnim komparatorom i placebom kontroliranom, ukriženom ispitivanju QT-a s jednim fiksnim slijedom 3 razdoblja odnosno 3 liječenja u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana, u ispitanika s genotipom CYP2B6 *6/*6 srednja vrijednost C_{max} efavirenza bila je 2,25 puta veća od srednje vrijednosti C_{max} u ispitanika s genotipom CYP2B6 *1/*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirenza i produljenja QTc-a. Na temelju odnosa između koncentracije i QTc-a, srednja vrijednost produljenja QTc-a i gornja granica 90 %-tnog intervala pouzdanosti iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6*6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Efavirenz je pokazao antivirusno aktivnost protiv većine izolata koji ne spadaju u skupinu B (podtipovi A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), ali protiv virusa skupine O imao je smanjeno antivirusnu aktivnost. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F i G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F, G i O virusa HIV-1. I emtricitabin i tenofovir pokazali su aktivnost specifičnu protiv soja virusa HIV-2 te antivirusnu aktivnost protiv virusa HBV.

U kombiniranim istraživanjima u kojima je ispitivana *in vitro* zajednička antivirusna aktivnost efavirenza i emtricitabina, efavirenza i tenofovira te emtricitabina i tenofovira, zapaženi su aditivni do sinergistički antivirusni učinci.

Rezistencija

Rezistencija na efavirenz može se pojaviti *in vitro* te rezultirati pojedinačnim ili višekratnim supstitucijama aminokiselina u RT virusa HIV-1, što uključuje L100I, V108I, V179D i Y181C. K103N je bila najčešće opažena RT supstitucija pri virusnim izolatima dobivenim od bolesnika kod kojih je tijekom kliničkih ispitivanja efavirenza došlo do povrata (*rebound*) virusnog opterećenja. Supstitucije na RT na položajima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225 također su opažene, ali rjeđe i često samo u kombinaciji s K103N. Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin *in vitro* pokazali su da supstitucija K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI lijeka.

Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i NRTI lijekova nizak je zbog različitih mjesta vezivanja i različitih mehanizama djelovanja. Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i inhibitora proteaze nizak je jer su uključeni drukčiji ciljni enzimi.

Rezistencija na emtricitabin ili tenofovir opažena je *in vitro* te u nekih bolesnika koji su inficirani virusom HIV-1 uslijed razvoja supstitucije RT na položaju M184V ili M184I kod emtricitabina ili supstitucije RT na položaju K65R kod tenofovira. Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R može se također izdvojiti s abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na te lijekove te na lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofovirdizoproksil potrebno je izbjegavati u bolesnika s virusom HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Mutacije K65R i M184V/I potpuno su osjetljive na efavirenz. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 RT što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abacavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

Bolesnici u kojih je HIV-1 izražavao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAMs; *thymidine-analogue associated mutations*), koje su uključivale supstituciju RT-a M41L ili L210W, pokazali su smanjenu osjetljivost na tenofovirdizoproksil.

In vivo rezistencija (bolesnici koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima): U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 144 tjedna (GS-01-934) u kojem su bolesnicima koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima davani efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil u pojedinačnim formulacijama (ili kao efavirenz i fiksna kombinacija doza emtricitabina i tenofovirdizoproksila 96. do 144. tjedna), izvršena je genotipizacija izolata virusa

HIV-1 iz plazme svih bolesnika s potvrđenom koncentracijom HIV RNA > 400 kopija/ml u 144. tjednu ili u slučaju ranog prekida uzimanja ispitivanog lijeka (vidjeti dio *Klinička iskustva*). Počevši od 144. tjedna:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5 %) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofoviridizoproksil te u 10/29 (34,5 %) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu emtricitabin + tenofoviridizoproksil sa skupinom lamivudin/zidovudin među svim ispitanicima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se kod virusa u 13/19 (68 %) bolesnika iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofoviridizoproksil te kod virusa u 21/29 (72 %) bolesnika u skupini efavirenz + lamivudin/zidovudin. Sažetak pojava mutacija za razvoj rezistencije prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3: Razvoj rezistencije u istraživanju GS-01-934 do 144. tjedna

	efavirenz+ emtricitabin+ tenofoviridizoproksil (N=244)		efavirenz+lamivudin/ zidovudin (N=243)	
Analiza rezistencije do 144. tjedna	19		31	
Liječeni genotipovi	19	(100 %)	29	(100 %)
Rezistencija na efavirenz 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	
TAM ²	0		2	(7 %)

* p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu efavirenz + emtricitabin + tenofoviridizoproksil sa skupinom efavirenz + lamivudin/zidovudin među svim bolesnicima.

¹ Druge mutacije za rezistenciju na efavirenz uključivale su A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1).

² Mutacije povezane s analogom timidina uključivale su D67N (n=1) i K70R (n=1).

U otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja GS-01-934, u kojem su bolesnici uzimali efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil na prazan želudac, opažena su 3 dodatna slučaja rezistencije. Sva 3 ispitanika primala su fiksnu dozu kombinacije lamivudina i zidovudina i efavirenz 144 tjedana, a potom su bili prebačeni na kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila. U dva ispitanika s potvrđenim ponovnim povratom virusnog opterećenja nastale su supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) uključujući K103N, V106V/I/M i Y188Y/C supstitucije reverzne transkriptaze u 240. tjednu (96 tjedana na kombinaciji fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila) i 204. tjednu (60 tjedana na kombinaciji fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila). Treći je ispitanik već imao supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) i M184V supstituciju reverzne transkriptaze povezanu s rezistencijom na emtricitabin kod uključanja u proširenu fazu ispitivanja kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i suboptimalni virološki odaziv te je razvio K65K/R, S68N i K70K/E NRTI supstitucije povezane s rezistencijom u 180. tjednu (36 tjedana na kombinaciji fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila).

U sažetku opisa svojstava lijeka potražite pojedinačne komponente lijeka za dodatne informacije o *in vivo* rezistenciji za ove lijekove.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) u trajanju od 144 tjedana, bolesnici inficirani virusom HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil po režimu doziranja jedanput na dan ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina davanu dva puta na dan te efavirenz jedanput na dan (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kombinaciju fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksila). Bolesnici koji su dovršili liječenje od 144 tjedna u jednoj od dvije skupine uključene u ispitivanje GS-01-934 dobili su mogućnost da odluče žele li nastaviti sa sudjelovanjem u otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja s uzimanjem kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na prazan želudac. Dostupni su podaci za 286 bolesnika koji su prebačeni na liječenje kombinacijom fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila:

160 njih prethodno je primalo kombinaciju fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila, a 126 je prethodno primalo kombinaciju fiksne doze lamivudina i zidovudina te efavirenz. Visoke stope virološke supresije bile su održane u bolesnika u obje skupine na početku liječenja koje su potom primale efavirenz-emtricitabin-tenofoviridizoproksil u otvorenoj, proširenoj fazi ispitivanja. Nakon 96 tjedana liječenja kombinacijom fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila, u 82 % bolesnika koncentracija HIV-1 RNA u plazmi zadržana je na < 50 kopija/ml, a u 85 % bolesnika na < 400 kopija/ml (analiza sa svrhom liječenja (ITT), nedostaje=neuspjeh).

Ispitivanje AI266073 bilo je otvoreno randomizirano kliničko ispitivanje od 48 tjedana na bolesnicima inficiranim virusom HIV-a u kojem je učinkovitost kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila uspoređivana s učinkovitošću antiretrovirusne terapije koja se sastoji od najmanje dva nukleozidna ili nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) s inhibitorom proteaze ili ne-nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, ali ne i s režimom koji bi sadržavao sve komponente lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA (efavirenz, emtricitabin, tenofoviridizoproksil). Kombinacija fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofoviridizoproksila je davana na prazan želudac (vidjeti dio 4.2). U bolesnika nikada nije došlo do virološkog neuspjeha u prethodnim antiretrovirusnim liječenjima, nisu imali nikakve poznate mutacije virusa HIV-1 odgovorne za rezistenciju na bilo koju od tri komponente od kojih se sastoji kombinacija fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila i u početku su imali virološku supresiju od najmanje tri mjeseca. Bolesnici su ili prešli na kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (N=203) ili su nastavili sa svojim prvotnim režimom antiretrovirusnog liječenja (N=97). Podaci za 48 tjedana pokazali su da su kod bolesnika koji su slučajnim odabirom prešli na uzimanje kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (vidjeti Tablicu 4) zadržane visoke razine virološke supresije, usporedive s prvotnim režimom liječenja.

Tablica 4: Podaci o djelotvornosti za 48 tjedana iz ispitivanja AI266073 u kojem je kombinacija fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila davana bolesnicima s virološkom supresijom koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju

Konačni uočeni događaj	Liječena skupina		Razlika između kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridiz oproksila i prvotnog režima liječenja (95 % interval pouzdanosti[CI])
	Kombinacija fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizo proksila (N=203) n/N (%)	Ostali na prvotnom režimu liječenja (N=97) n/N (%)	
	bolesnici s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % do 25,6 %)
N=isključuje	179/181 (98,9 %)	85/87	1,2 % (-2,3 % do 6,7 %)

no		(97,7 %)	
N=neuspjeh	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % do 9,3 %)
Prilagođeni LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % do 2,7 %)
bolesnici s HIV-1 RNA < 200 kopija/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % do 2,2 %)
N=isključeno	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % do 4,2 %)
N=neuspjeh	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % do 7,9 %)

PVR (KM): čisti virološki odgovor (engl. *pure virologic response*), ocijenjen primjenom Kaplan-Meierove (KM) metode

N: nedostaje

Prilagođeni LOCF: Post-hoc analiza u kojoj su bolesnici u kojih je došlo do virološkog neuspjeha ili su prestali s liječenjem zbog nuspojava tretirani kao neuspješni; na ostale isključene bolesnike primijenjena je metoda LOCF (engl. *last observation carried forward*)

Zasebna analiza dviju skupina pokazala je da su u skupini koja je prethodno liječena inhibitorima proteaze stope odgovora numerički manje u bolesnika koji su prešli na kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila [PVR (analiza osjetljivosti) od 92,4 % u bolesnika koji su primali kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u usporedbi s 94,0 % u SBR bolesnika: razlika (95 %CI) od -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %). U skupini bolesnika koji su prethodno liječeni NNRTI lijekovima stope odgovora bile su 98,9 % u bolesnika koji su primali kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u usporedbi s 97,4 % u SBR bolesnika: razlika (95 %CI) od 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %)].

Sličan trend uočen je u retrospektivnom kohortnom istraživanju, u analizi podskupine prethodno liječenih bolesnika s početnom razinom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml (podaci prikupljeni tijekom 20 mjeseci, vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Održavanje čistog virološkog odgovora (% po Kaplan-Meierovoj metodi (standardna pogreška) [95 %CI]) u 48. tjednu za prethodno liječene bolesnike s početnom razinom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml koji su prešli na liječenje kombinacijom fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila skladu s vrstom prethodnog antiretrovirusnog režima (baza podataka bolesnika Kaiser Permanente)

Prethodno liječenje komponentama kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila (N=299)	Prethodni režim temeljen na NNRTI lijekovima (N=104)	Prethodni režim temeljen na inhibitorima proteaze (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 %]

Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila na bolesnicima koji nisu bili prethodno liječeni, kao ni na onima sa značajnim prethodnim liječenjima. Nema kliničkih iskustava s kombinacijom fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u bolesnika s virološkim neuspjehom u primarnom režimu antiretrovirusnog liječenja ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su istodobno inficirani HIV-om i HBV-om navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofoviridizoproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontroliranja infekcije HIV-om također rezultira smanjenjem HBV DNK (smanjenje od 3 log₁₀, odnosno smanjenje od 4 do 5 log₁₀) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Zasebni farmaceutski oblici efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila korišteni su da bi se utvrdila farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila koji su zasebno davani bolesnicima inficiranim virusom HIV-a. Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksila s jednom filmom obloženom tabletom efavirenza od 600 mg, jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom obloženom tabletom tenofoviridizoproksila od 245 mg (što odgovara 300 mg tenofoviridizoproksilfumarata) koje su davane zajedno, utvrđena je nakon primjene jednostruke doze u zdravih ispitanika natašte u ispitivanju GS-US-177-0105 (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Sažetak farmakokinetičkih podataka iz istraživanja GS-US-177-0105

Parametri	efavirenz (n=45)			emtricitabin (n=45)			tenofoviridizoproksil (n=45)		
	test	referenca	GMR (%) (90 %CI)	test	referenca	GMR (%) (90 %CI)	test	referenca	GMR (%) (90 %CI)
C_{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-posljednji} (ng·h/ml)	125623,6 (25,7)	132795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10682,6 (18,1)	10874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146074,9 (33,1)	155518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10854,9 (17,9)	11054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: jedna tableta s fiksnom kombinacijom doza uzeta natašte.

Referenca: jedna doza tablete od 600 mg efavirenza, kapsule od 200 mg emtricitabina i tablete od 300 mg tenofoviridizoproksila uzeta natašte

Vrijednosti za test i referencu su srednje vrijednosti (% koeficijenta varijabilnosti).

GMR=omjer geometrijskih srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata, IP=interval pouzdanosti

Apsorpcija

U bolesnika inficiranih HIV-om najviše koncentracije efavirenza u plazmi postignute su za 5 sati, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže za 6 do 7 dana. U 35 bolesnika koji su primali 600 mg efavirenza jednom dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti koncentracija bile su (C_{max}) 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD) (koeficijent varijacije (%CV))], C_{min} 5,6 ± 3,2 μM (57 %) i AUC 184 ± 73 μM·h (40 %).

Emtricitabin se brzo apsorbirao, uz najveće koncentracije plazme 1 do 2 sata nakon uzimanja doze. Nakon peroralnog davanja višekratnih doza emtricitabina 20 bolesnika inficiranih HIV-om, u 24-satnom intervalu doziranja vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,8 ± 0,7 μg/ml (srednja vrijednost ± SD) (39 % CV), C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %) i AUC 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31 %).

Nakon peroralne primjene jedne doze 300 mg tenofoviridizoproksila natašte bolesnicima inficiranim virusom HIV-1, maksimalne koncentracije tenofovira postignute su unutar jednog sata, a vrijednosti C_{max} i AUC (srednja vrijednost ± SD) (%CV) iznosile su 296 ± 90 ng/ml (30 %), odnosno 2,287 ± 685 ng·h/ml (30 %). Peroralna bioraspoloživost tenofovira iz tenofoviridizoproksila u bolesnika natašte bila je približno 25 %.

Učinak hrane

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA nije istraživao uz prisutnost hrane.

Primjena kapsula efavirena uz obrok s velikom količinom masnoće povećala je srednju vrijednost AUC i vrijednost C_{max} efavirena za 28 %, odnosno 79 %, u usporedbi s davanjem natašte. U usporedbi s davanjem natašte, doziranje tenofovirdizoproksila i emtricitabina u kombinaciji s obrokom s velikom količinom masnoće ili laganim obrokom povećalo je srednju vrijednost AUC-a tenofovira za 43,6 % odnosno 40,5 % i vrijednost C_{max} tenofovira za 16 % odnosno 13,5 %, bez utjecaja na izloženost emtricitabinu.

Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Predviđa se da je izloženost tenofoviru (AUC) približno 30 % manja nakon uzimanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.1).

Distribucija

Efavirenz ima svojstvo snažnog vezivanja (> 99 %) na proteine ljudske plazme, pretežno na albumin.

In vitro vezivanje emtricitabina na proteine ljudske plazme je < 4 % i neovisno je o koncentracijama u rasponu od 0,02 do 200 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije emtricitabina bio je približno 1,4 l/kg. Nakon peroralne primjene, emtricitabin je bio široko distribuiran cijelim tijelom. Srednja vrijednost omjera koncentracija u plazmi naspram krvi bila je približno 1,0 a srednja vrijednost omjera koncentracija u spermi naspram plazme bila je približno 4,0.

In vitro vezivanje tenofovira na proteine ljudske plazme ili seruma je < 0,7 %, odnosno 7,2 %, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije tenofovira bio je približno 800 ml/kg. Nakon peroralne primjene, tenofovir je bio široko distribuiran cijelim tijelom.

Biotransformacija

Ispitivanja na ljudima i *in vitro* ispitivanja uz korištenje ljudskih jetrenih mikrosoma pokazala su da se efavirenz pretežno metabolizira CYP sustavom, i to u hidroksilirane metabolite s naknadnom glukuronizacijom tih hidroksiliranih metabolita. Ti su metaboliti u osnovi neaktivni protiv virusa HIV-1. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izozimi odgovorni za metabolizam efavirena te da oni inhibiraju CYP izozime 2C9, 2C19 i 3A4. U ispitivanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo u koncentracijama koje su bile značajno više od klinički postignutih.

Plazmatska izloženost efavirenu može biti povećana kod bolesnika s homozigotskom genskom inačicom G516T izozima CYP2B6. Kliničke implikacije takve veze nisu poznati, međutim ne može se isključiti potencijal za povećanu učestalost i težinu nuspojava povezanih s efavirenom.

Pokazalo se da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, što dovodi do indukcije njegovog vlastitog metabolizma, što može biti klinički važno u nekih bolesnika. U neinficiranih dobrovoljaca više doza od 200 do 400 mg po danu tijekom 10 dana rezultiralo je manjom akumulacijom lijeka od predviđenog (manja za 22 do 42 %) i kraćim poluvijekom od 40 do 55 sati (poluvijek jedne doze 52 do 76 sati). Također se pokazalo da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (supstratu UGT1A1) smanjena je u prisutnosti efavirena (vidjeti dio 4.5, tablica 1). Iako podaci *in vitro* pokazuju da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje kontradiktorna izvješća kako o povećanoj, tako i o smanjenoj izloženosti supstratima ovih enzima kad se primjenjuju istodobno s efavirenom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije jasan.

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolne skupine, pri čemu nastaju diastereomeri 3'-sulfoksida (približno 9 % doze) i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4 % doze). *In vitro* ispitivanja

pokazala su da ni tenofovirdizoproksil niti tenofovir nisu supstrati za CYP enzime. Ni emtricitabin niti tenofovir nisu inhibirali *in vitro* metabolizam lijekova koji se biotransformiraju pomoću bilo kojeg od važnijih CYP izoformi u ljudi. Isto tako, ni emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil-transferazu, enzim odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dug poluvijek od najmanje 52 sata nakon primjene pojedinačnih doza (pogledajte i podatke iz istraživanja bioekvivalencije opisane iznad) te 40 do 55 sati nakon primjene višekratnih doza. Približno 14 do 34 % radioaktivno označene doze efavirenza izolirano je u mokraći, a manje od 1 % doze izlučeno je mokraćom u obliku nepromijenjenog efavirenza.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je približno 10 sati. Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86 %) i stolice (oko 14 %). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min.

Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati. Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70-80 % doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći nakon intravenske primjene. Pravidni klirens tenofovira je u prosjeku iznosio oko 307 ml/min. Procijenjeno je da je bubrežni klirens oko 210 ml/min, što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja efavirenza, emtricitabina ili tenofovira u starijih bolesnika (starijih od 65 godina).

Spol

Farmakokinetike emtricitabina i tenofovira slične su u bolesnika muškog i ženskog spola. Ograničeni podaci ukazuju da je u žena možda prisutna veća izloženost efavirenu, ali ne čini se da u žena postoji manja tolerancija na efavirenz.

Etnička pripadnost

Ograničeni podaci ukazuju da je u bolesnika s područja Azije i pacifičkog otočja možda prisutna veća izloženost efavirenu, ali ne čini se da u tih bolesnika postoji manja tolerancija na efavirenz.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na dojenčadi i djeci mlađoj od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila nakon njihove istodobne primjene kao zasebnih farmaceutskih oblika ili davanja u obliku kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije istraživana u bolesnika inficiranim virusom HIV-a s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza pojedinačnih formulacija od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofovirdizoproksila kod bolesnika koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različiti stupanj oštećenja funkcije bubrega. Stupanj oštećenja funkcije bubrega definiran je prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija bubrega kada je klirens kreatinina > 80 ml/min; blago oštećenje uz klirens kreatinina = 50 do 79 ml/min; umjereno oštećenje uz klirens kreatinina = 30 do 49 ml/min i teško oštećenje uz klirens kreatinina = 10 do 29 ml/min).

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Srednja je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti tenofoviru porasla s 2185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 3064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD, end-stage renal disease) koji trebaju hemodijalizu, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala tijekom 72 sata na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabina, a tijekom 48 sati na 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovira.

Farmakokinetika efavirenza nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, budući da se manje od 1 % doze efavirenza eliminira mokraćom u nepromijenjenom obliku, očekuje se da će utjecaj oštećene bubrežne funkcije na izloženost efavirenu biti minimalan.

Ne preporučuje se davanje lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA bolesnicima s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 50 \text{ ml}/\text{min}$). U bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije fiksne doze efavirenza-emtricitabina-tenofovirdizoproksila nije ispitana u bolesnika inficiranih virusom HIV-a s oštećenjem funkcije jetre. Potrebna je pažnja u slučaju davanja lijeka Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil STADA se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju efavirenza s jednokratkom dozom, poluvrijeme je udvostručeno u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stadij C Child-Pugh-Turcotte), što ukazuje na potencijal puno višeg stupnja akumulacije. U ispitivanju efavirenza s primjenom višestrukih doza nisu utvrđeni značajni učinci na farmakokinetiku efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (stadij A Child-Pugh-Turcotte) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema dovoljno dostupnih podataka za utvrđivanje utječe li umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre (stadij B ili C Child-Pugh-Turcotte) na farmakokinetiku efavirenza.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika koji nisu zaraženi virusom HBV-a, a koji imaju različiti stupanj hepatalne insuficijencije. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba inficiranih virusom HBV-a bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u HIV-om zaraženih bolesnika.

Jednokratna doza od 245 mg tenofovirdizoproksila dana je bolesnicima koji nisu bili inficiranih virusom HIV-a, a imali su različit stupanj oštećenja funkcije jetre prema klasifikaciji CPT. Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu tenofovirdizoproksila.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Efavirenz: Neklinička ispitivanja sigurnosti efavirenza ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Bilijarna hiperplazija uočena je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na majmunima vrste cynomolgus kojima je ≥ 1 godine davan efavirenz u dozama uz koje je postignuta približno 2 puta viša srednja vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu. Bilijarna hiperplazija povukla se nakon prestanka davanja doza. U štakora je uočena bilijarna fibroza. Kod nekih majmuna,

koji su primali efavirenz ≥ 1 godinu, opažene su prolazne konvulzije u slučaju davanja doza uz koje je dosegnuta 4 do 13 puta veća vrijednost AUC nego kod ljudi koji su primali preporučenu dozu.

Na temelju uobičajenih analiza genotoksičnosti efavirenz nije pokazao mutageno niti klastogeno djelovanje. Ispitivanja kancerogenosti pokazala su veću incidenciju tumora na jetri i plućima u ženskih miševa, ali ne i u muških miševa. Nije poznat mehanizam formiranja tumora niti potencijalan značaj za čovjeka. Istraživanja kancerogenosti u muških miševa te muških i ženskih štakora bila su negativna.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su povećanu resorpciju zametaka u štakora. Nisu uočene malformacije zametaka u štakora i kunića koji su primali efavirenz. Međutim, malformacije su uočene u 3 od 20 zametaka/novorođenčadi majmuna vrste cynomolgus koji su primali efavirenz u dozama uz koje su postignute koncentracije plazme efavirena slične onima kod ljudi. Na jednom zametku uočena je anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, na drugom zametku uočena je mikrooftalmija, a na trećem rascijepljeno nepce.

Emtricitabin: Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Tenofovirdizoproksil: Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije tenofovirdizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višim ili jednakim kliničkim razinama izloženosti te s mogućim značajem za kliničku upotrebu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti te smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (kod štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladih zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koje je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdanе rezultate u jednom soju upotrijebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (UDS, *unscheduled DNA synthesis*; test neplanirane DNK sinteze) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleus testu *in vivo* na koštanoj srži miševa.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila: Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog mjeseca ili manje s kombinacijom tih dvaju sastojaka nisu ustanovila egzacerbaciju toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima provedenim sa svakom komponentom lijeka odvojeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

[Za HDPE bočicu]

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil STADA filmom obložene tablete dostupne su u bočici i blister pakiranjima.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu: 30 ili 90 filmom obloženih tableta

Svaka bočica sadrži sredstvo za sušenje silikagel u zasebnom spremniku. Bočica je zatvorena indukcijskim pokrovnim slojem. Materijal u kontaktu s tabletama je LDPE-film.

Blister pakiranje (OPA-Al-PVC/Al blister): 28, 30, 56, 60, 84 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-842333227

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24. travnja 2025./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. listopada 2025.