

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emtenef 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 tenfovirdizoproksila (što odgovara 300,6 mg tenfovirdizoproksilsukcinata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičasta, filmom obložena tableta u obliku kapsule, veličine 11 mm x 22 mm, bez oznaka na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emtenef je kombinacija fiksne doze efavirenza, emtricitabina i tenfovirdizoproksila. 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, pacijenti nisu smjeli doživjeti virološki neuspjeh na bilo koju raniju antiretrovirusnu terapiju i mora biti ustanovaljeno da nisu nosili sojeve virusa s mutacijama koje pokazuju značajnu rezistenciju na bilo koju od tri komponente koje sadržava Emtenef (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

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

Nema dostupnih podataka koji bi poduprli primjenu kombinacije efavirenza, emtricitabina i tenfovirdizoproksila 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 Emtenefa je jedna tableta dnevno primjenjena peroralno.

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

H A L M E D
10 - 11 - 2022
O D O B R E N O

U slučaju da pacijent povraća unutar 1 sata od uzimanja Emtenefa, treba uzeti još jednu tabletu. Ako pacijent povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Emtenefa, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Preporučuje se uzimanje Emtenefa na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenu i može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 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 tenofoviru (AUC) približno 30% manja nakon uzimanja Emtenefa na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.2). Podaci o kliničkim učincima smanjenja farmakokinetičke izloženosti nisu dostupni. U pacijenata s virološkom supresijom može se očekivati ograničen klinički značaj ovog smanjenja (vidjeti dio 5.1).

Kada je indiciran prekid terapije jednom od komponenti Emtenefa ili kada je nužno prilagođavanje doze, postoje odvojeni pripravci efavirensa, emtricitabina i tenofovirdizoproksila. Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

U slučaju prekida terapije Emtenefom, nužno je uzeti u obzir dugo poluvrijeme efavirensa (vidjeti dio 5.2) te duga unutarstanična poluvremena emtricitabina i tenofovira. Zbog varijabilnosti ovih parametara među pacijentima 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 Emtenef istovremeno primjenjuje s rifampicinom u pacijenata tjelesne težine 50 kg ili više, može se uzeti u obzir davanje dodatnih 200 mg efavirensa dnevno (ukupno 800 mg) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Emtenef se starijim osobama treba davati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se davanje Emtenefa pacijentima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) $< 50 \text{ ml/min}$). U pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila što se ne može postići kombiniranim tabletom (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije ispitana u pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte (CPT), stadij A) mogu se liječiti uobičajenom preporučenom dozom Emtenefa (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 5.2). Nužno je pomno pratiti dolazi li u pacijenata do razvoja nuspojava, naročito do simptoma na živčanom sustavu povezanih s efavirensom (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Ako se prekine liječenje Emtenefom u pacijenata koji su istovremeno inficirani virusima HIV-a i HBV-a te pacijente treba pomno nadzirati zbog pojave znakova egzacerbacije hepatitis (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovaljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tablete Emtenefa treba cijele progutati s vodom, jednom dnevno.

4.3 Kontraindikacije

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

H A L M E D
10 - 11 - 2022
O D O B R E N O

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

Istovremena primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolatom, triazolatom, pimozidom, 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).

Istovremena primjena s vorikonazolom. Efavrenz značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi, dok vorikonazol značajno povećava koncentraciju efavirenza u plazmi. Budući da je Emtenef kombinirani lijek s fiksni dozama, doza efavirenza ne može se mijenjati (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s biljnim preparatima koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika smanjenih koncentracija plazme 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 ejekcijskom 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, antidepresive
- određene antibiotike uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola
- određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- određene antimalariske
- metadon (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Emtenef se, kao fiksna kombinacija, ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadržavaju iste aktivne sastojke, emtricitabin ili tenfovirdizoprosil.

Emtenef se ne smije istovremeno primjenjivati s lijekovima koji sadrže efavrenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Emtenef se ne smije primjenjivati zajedno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Emtenef se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenfoviralafenamid.

Ne preporučuje se istovremena primjena Emtenefa i didanozina (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena Emtenefa i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira se ne preporučuje jer se očekuje da će se koncentracija velpatasvira i voksilaprevira u plazmi smanjiti nakon istovremene 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/tenofovirdizoproksila u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim tvarima.

Ne preporučuje se istovremena 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 pacijenata koji se liječe režimom antiretrovirusne terapije na osnovi inhibitora proteaze prelazak na kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila može dovesti do smanjenog odgovora na terapiju (vidjeti dio 5.1). Te pacijenate nužno je pomno pratiti radi mogućnosti povećanja virusnog opterećenja te, budući da se sigurnosni profil efavirenza razlikuje od profila inhibitora proteaze, nuspojava.

Oportunističke infekcije

U pacijenata koji primaju Emteneff 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 pacijenata s bolestima povezanim s HIV-om.

Prijenos HIV-a

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Učinak hrane

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

Bolest jetre

Nisu ustanovljene farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u pacijenata sa značajnim postojećim oštećenjima funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Emteneff je kontraindiciran u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se pacijentima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da se efavirenn primarno metabolizira u sustavu CYP, nužna je pažnja pri davanju Emteneffa pacijentima s blagim oštećenjem jetre. Te pacijenate nužno je pomno pratiti radi pojave nuspojava efavirenn, naročito simptoma na živčanom sustavu. Nužno je periodički vršiti laboratorijske testove kako bi se procjenila njihova bolest jetre (vidjeti dio 4.2).

Pacijenti s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (*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 Emteneffom naprema mogućim rizicima značajne toksičnosti za jetru. U tih pacijenata mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije (vidjeti dio 4.8).

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

Promjene u funkciji jetre

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

Pacijenti s istovremenom infekcijom virusom HIV-a i virusom hepatitisa B (HBV) ili C (HCV)

Pacijenti s kroničnim hepatitism 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 pacijenata koji su istovremeno zaraženi virusom HBV-a, liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje HIV-a.

U slučaju istovremene antivirusne terapije hepatitisa B ili C, molimo također pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila 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 tenofovirdizoprosil posjeduju anti-HBV aktivnost kada se upotrebljavaju u antiretrovirusnoj kombiniranoj terapiji za kontrolu infekcije HIV-om. Prekid liječenja Emtenefom u pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Pacijente istovremeno inficirane HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje ovim lijekom treba pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje četiri mjeseca nakon prekida liječenja Emtenefom. Ako je to prikladno, može biti opravdano nastaviti terapiju za hepatitis B. U pacijenata 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 Emtenef.

Psihijatrijski simptomi

Postoje izvješća o psihijatrijskim nuspojavama u pacijenata koji su uzimali efavirenz. Čini se da u pacijenata s postojećim psihijatrijskim poremećajima 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. Pacijente 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 pacijenata koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali 600 mg efavirenza dnevno često su uočene nuspojave koje između ostalog uključuju vrtoglavicu, nesanicu, somnolenciju, smanjenu koncentraciju i abnormalne snove. Vrtoglavica je uočena i u kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom i tenofovirdizoprosilom. U kliničkim ispitivanjima s emtricitabinom prijavljeni su slučajevi glavobolje (vidjeti dio 4.8). Simptomi na živčanom sustavu povezani s efavirenzom obično počinju tijekom prvog, ili prva dva dana terapije i uglavnom nestaju nakon prva dva do četiri tjedna. Pacijentima 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 pacijenata koji primaju efavirenz uočene su konvulzije, obično uz pozitivnu anamnezu napadaja. U pacijenata koji istovremeno 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 istovremeno s efavrenzom (vidjeti dio 4.5). Oprez je potreban kod svih pacijenata s napadajima u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se davanje Emtenefa pacijentima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nužno je prilagođavanje doziranja tenofovirdizoprosila, što se ne može postići kombiniranim tabletom (vidjeti dio 4.2 i 5.2). Treba izbjegavati primjenu ovog lijeka istovremeno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnog lijeka. Ako se ne može izbjegći istovremena primjena

H A L M E D

10 - 11 - 2022

O D O B R E N O

Emtenefa i nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovira, interleukina-2), nužno je jednom tjedno provjeravati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u pacijenata s čimbenicima rizika za oštećenje funkcije bubrega koji su liječeni tenfovirdizoprosilom nakon uvođenja visokih doza ili više nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL). Ako se Emtenef primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Pri primjeni tenfovirdizoprosila 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 pacijenata prije nego se započne terapija Emtenefom 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 pacijenata bez bubrežnih čimbenika rizika. U pacijenata s anamnezom bubrežne disfunkcije ili rizikom od oštećenja funkcije bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Ako je razina fosfata u serumu $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ili ako se klirens kreatinina smanji na $< 50 \text{ ml/min}$ u bilo kojeg pacijenta koji prima Emtenef, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, uključujući mjerjenja koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Budući da je Emtenef kombinirani lijek i intervali doziranja pojedinačnih komponenti ne mogu se mijenjati, liječenje Emtenefom mora se prekinuti u pacijenata u kojih je klirens kreatinina smanjen na $< 50 \text{ ml/min}$ ili u kojih je razina fosfata u serumu sniženi na $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Prekid liječenja Emtenefom 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 Emtenefa ili ako je potrebno prilagoditi dozu, postoje odvojeni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenfovirdizoprosila.

Učinci na kosti

Abnormalnosti na kostima poput osteomalacije, koje se mogu manifestirati kao postojana ili pogoršavajuća koštana bol i koje rijetko mogu pridonijeti prijelomima, mogu biti povezane s tenfovirdizoprosil-induciranim proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (vidjeti dio 4.8).

Tenfovirdizoprosil također može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kosti (*engl. bone mineral density, BMD*).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 144 tjedna i u kojem je uspoređivan tenfovirdizoprosil sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje je liječene skupine zapaženo malo smanjenje mineralne gustoće kosti kuka i kralježnice. Smanjenje mineralne gustoće kosti kralježnice i promjene koštanih biomarkera od početne vrijednosti bile su pri 144 tjedna značajno veće u skupini liječenoj tenfovirdizoprosilom. Smanjenje mineralne gustoće kosti kuka bilo je značajno veće u toj skupini do 96-og tjedna. Međutim, tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kosti u ovom ispitivanju.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u pacijenata liječenih tenfovirdizoprosilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Općenito, s obzirom na koštane abnormalnosti povezane s tenfovirdizoprosilom i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenfovirdizoprosila na zdravlje kosti i rizik prijeloma, u pacijenata s osteoporozom i visokim rizikom od prijeloma 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 kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenfovirdizoprosila. Osip povezan s komponentom efavirenzom obično

H A L M E D
10 - 11 - 2022

O D O B R E N O

nestaje u nastavku terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu poboljšati podnošljivost i ubrzati nestajanje osipa. U manje od 1% pacijenata liječenih efavirenzom zabilježen je teški oblik osipa s mjeđurima, vlažna deskvamacija ili ulceracija (vidjeti dio 4.8). Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%. Primjena Emtenefa mora se prekinuti ako se u pacijenta razvije težak osip povezan s nastajanjem mjeđura, deskvamacija, uključenost sluznica ili povišena tjelesna temperatura. Iskustva s efavirenzom u pacijenata koji su prekinuli uzimanje drugih antiretrovirusnih lijekova klase NNRTI ograničena su. Uzimanje Emtenefa ne preporučuje se pacijentima 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 nadzor 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 analozima 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 ponasanje). 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 pacijenata 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 pacijenata s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Pacijente treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Pacijenti s mutacijama virusa HIV-1

Primjenu Emtenefa treba izbjegavati u pacijenata inficiranih virusom HIV-1 s mutacijama K65R, M184V/I ili K103N (vidjeti dio 4.1 i 5.1).

Starije osobe

Kombinacija fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoprosila nije ispitivana u pacijenata 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 Emtenefom (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 Emtenef sadrži emtricitabin i tenofovirdizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu se pojaviti i s Emtenefom. Ispitivanja interakcija s ovim tvarima provedena su samo u odraslih.

Kao lijek s fiksnom kombinacijom doza, Emtenef se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadržavaju te iste komponente, emtricitabin ili tenofovirdizoproksil. Emtenef se ne smije istovremeno 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, Emtenef se ne smije primjenjivati istodobno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin. Emtenef se ne smije primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ili s lijekovima koji sadrže tenoviralfenamid.

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 istovremeno s efavirenom. 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).

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 preparati (na primjer, ekstrakt Ginko biloba i gospina trave), koji induciraju ove enzime, mogu dovesti do smanjenja koncentracije efavirena u plazmi. Istovremena primjena gospine trave je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istovremena 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 ispitanih koji su primali efavirenz. U takvim se slučajevima preporučuje potvrditi pozitivan rezultat specifičnijom metodom kao što je plinska kromatografija/masena spektrometrija.

Kontraindikacije za istodobno korištenje

Emtenef se ne smije uzimati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolatom, triazolatom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primjer, ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovih metabolizama može dovesti do ozbiljnih i po život opasnih učinaka (vidjeti dio 4.3).

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

Vorikonazol: Istovremena primjena standardnih doza efavirensa i vorikonazola je kontraindicirana. Budući da je Emtenef lijek s kombinacijom fiksnih doza, doza efavirensa se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Emtenef ne smiju primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1).

Gospina trava (Hypericum perforatum): Istovremena primjena Emtenefa i gospine trave ili biljnih preparata koji sadržavaju gospinu travu je kontraindicirana. Razine efavirensa u plazmi mogu biti snižene u slučaju istodobnog uzimanja gospine trave jer ona inducira enzime koji metaboliziraju lijek i/ili transportne proteine. Ako pacijent već uzima gospinu travu, treba prestati s njezinim uzimanjem te se moraju provjeriti razine virusa i, ako je moguće, razine efavirensa. Razine efavirensa 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 Emtenef 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 Emteneffom. Iz tog se razloga ne preporučuje istovremena primjena atazanavira/ritonavira i Emtenefa (vidjeti Tablicu 1).

Didanozin: ne preporučuje se istovremena primjena Emtenefa i didanozina (vidjeti Tablicu 1).

Sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir: ne preporučuje se istovremena primjena Emtenefa 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, istovremena primjena Emtenefa i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istovremeno primjenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu Emtenefa istovremeno 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 Emtenefa ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u nastavku u Tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dput na dan kao „b.i.d.”, jedanput na dan kao „q.d.” i svakih 8 sati kao „q8h”). U zagradama su prikazani 90%-tini intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 1: Interakcije između Emtenefa 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% interval pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emteneffom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
ANTIINFECTIVNI 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 (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
atazanavir/ritonavir/tenofovirdizoproksi 1 (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Istovremena primjena atazanavira/ritonavira s tenofovirom dovela je do povećane izloženosti tenofoviru. Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje u radu bubrega.	Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira/ritonavira s Emtenefom.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., svi se primjenjuju s hranom)	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/ritonavirom 100 mg q.d. koji se uzima navečer, bez efavirensa. Ovo smanjenje vrijednosti C _{min} atazanavira moglo bi negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** temeljeno na usporedbi prijašnjih podataka. Ne preporučuje se istovremena primjena efavirensa s atazanovirom/ritonavirom.	
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
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: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4)	Emtenef u kombinaciji s darunavirom/ritonavirom 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C _{min} darunavira. Ako će se Emtenef primjenjivati u kombinaciji s darunavirom/ritonavirom, treba primjenjivati režim darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan. Darunavir/ritonavir trebaju se uzimati pažljivo u kombinaciji s Emtenefom. Pogledajte redak za ritonavir u nastavku. Može biti indiciran nadzor funkcije bubrega, osobito u pacijenata s postojećom sistemskom bolešću ili bolešću bubrega te u pacijenata koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
darunavir/ritonavir/tenofovir dizoproksil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *manje od preporučene doze	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana. Zbog različitih puteva eliminacije ne očekuje se nikakva interakcija.	

HALMED

10 - 11 - 2022

ODOBRENO

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 istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Emtenef i fosamprenavir/ritonavir mogu se uzimati zajedno bez prilagođavanja doze. Pogledajte redak za ritonavir u nastavku.
fosamprenavir/ritonavir/ emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
fosamprenavir/ritonavir/ tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	
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 indinavira uočeno je kada je indinavir u dozi 1000 mg q8h davan zajedno s efavirenzom u dozi 600 mg q.d. (indukcija CYP3A4) Podatke o istovremenoj primjeni efavirensa 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 efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoprosila. Iako nije ustanovljen klinički značaj smanjenih koncentracija indinavira, prilikom odabira režima koji sadrži i komponentu Emtenefa efavirenz i indinavir nužno 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/tenofovirdizoprosil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
lopinavir/ritonavir/tenofovir dizoprosil (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) Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaj rada bubrega.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za lopinavir/ritonavir kada se primjenjuje s fiksnom kombinacijom doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoprosilom. Ne preporučuje se istovremena primjena lopinavira/ritonavira s Emtenefom.

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 istovremenu primjenu s Emteneffom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/ efavirenz tablete lopinavira/ritonavira/ efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Značajno smanjenje izloženosti lopinaviru zbog koje je nužno prilagođavanje doze lopinavira/ritonavira. U slučaju uzimanja dva puta dnevno u kombinaciji s efavirenom 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 efavirensa (podaci iz prošlosti). Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40% Koncentracije lopinavira: slične dozi lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno, bez efavirensa. Kada se primjenjuje zajedno s efavirenom, nužno je podešavanje doze lopinavira/ritonavira. Podatke o istovremenoj primjeni efavirensa s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir u nastavku.	
lopinavir/ritonavir/emtricitabin ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Interakcija nije ispitana. 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 ritonavirom u dozi 500 mg ili 600 mg dva puta dnevno, pacijenti nisu dobro podnosili tu kombinaciju (na primjer, dolazio je do vrtoglavica, mučnina, parastezije i povećanja vrijednosti enzima jetre). Nije dostupno dovoljno podataka o toleranciji efavirensa u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg, jednom ili dva puta dnevno).	Ne preporučuje se istovremena primjena ritonavira u dozama od 600 mg s Emteneffom. Ako se Emteneff daje s niskim dozama ritonavira, nužno je uzeti u obzir veću mogućnost pojave štetnih događaja povezanih s efavirenom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.

HALMED

10 - 11 - 2022

ODOBRENO

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
ritonavir/tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Podatke o istovremenoj primjeni efavirensa s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze potražite u odjeljku za ritonavir iznad.	Nije dostupno dovoljno podataka za određivanje preporuke doze za sakvinavir/ritonavir kada se primjenjuje s kombinacijom fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoprosila. Ne preporučuje se istovremena primjena sakvinavira/ritonavira s Emtenefom. Ne preporučuje se davanje Emtenefa u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.
sakvinavir/ritonavir/tenofovirdizoprosil	Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada je tenofovirdizoprosil primjenjivan istovremeno sa sakvinavirom ojačanim ritonavirom.	
sakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirensa nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadržava maravirok.
maravirok/tenofovirdizoprosil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentracije tenofovira nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	
maravirok/emtricitabin	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)	Emtenef i raltegravir mogu se primjenjivati istovremeno bez prilagodbe doze.
raltegravir/tenofovirdizoprosil (400 mg b.i.d./-)	raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mekhanizam interakcije nije poznat) tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
raltegravir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lijekovi klase NRTI i NNRTI		

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 istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
lijekovi klase NRTI / efavirenz	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcije efavirensa 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 efavirensa i nije vjerojatno da bi se natjecali za iste metabolitičke enzime i putove eliminacije.	Zbog sličnosti između lamivudina i emtricitabina, komponente Emtenefa, Emtenef se ne bi trebao davati istovremeno 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 istovremena primjena Emtenefa i nekog drugog lijeka klase NNRTI.
didanozin/tenofovirdizoproksil	Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemskе izloženosti didanozinu od 40-60%.	Ne preporučuje se istovremena primjena Emtenefa i didanozina. Povećana sistemski izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Postoje izvješća o rijetkim slučajevima pankreatitisa i laktacidoze, ponekad smrtnog ishoda. Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u 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. Terapija sa smanjenom dozom didanozina od 250 mg koja se primjenjuje zajedno s tenofovirdizoproksilom u nekoliko je ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije povezana s izvješćima o visokim stopama virološkog neuspjeha.
didanozin/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	
didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

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} : ↔	Istdobna primjena Emtenefa 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.
----------------------------------	--	---

H A L M E D

10 - 11 - 2022

O D O B R E N O

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 istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenfovirdizoprosil 245 mg)
glekprevir/pibrentasvir/efavirenz	Očekuje se: glekprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Istodobna primjena glekprevira/pibrentasvira s efavirenzom, komponentom Emtenefa, može značajno smanjiti koncentracije glekprevira i pibrentasvira u plazmi te dovesti do smanjenog terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena glekprevira/pibrentasvira i Emtenefa. Za više informacija vidjeti informacije o propisivanju glekprevira/pibrentasvira.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenfovirdizoprosil (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-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenfovovir: 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 tenfovoviru može pojačati nuspojave povezane s tenfovirdizoprosilom, uključujući bolesti bubrega. Nužno je pomno nadzirati funkciju bubrega (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 (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	Očekuje se da će istovremena primjena Emtenefa i sofobuvira/velpatasvira smanjiti koncentraciju velpatasvira u plazmi. Primjena Emtenefa zajedno sa sofobuvirom/velpatasvirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Interakcija je ispitana samo sa sofobuvirom/velpatasvirom.</p> <p>Očekivano: voksilaprevir: ↓</p>	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 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} : ↔	Emtenef i sofosbuvir mogu se istovremeno 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 efavirenzi 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 efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila.
klaritromicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
klaritromicin/tenofovirdizoproksil	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 Emtenefom, njegova se dnevna doza treba povećati za 50%. U režimima gdje se rifabutin daje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s Emtenefom treba razmotriti udvostručavanje doze rifabutina. 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).
rifabutin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rifabutin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
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 Emtenef primjenjuje s rifampicinom u pacijenata tjelesne težine 50 kg ili više, s dodatnih 200 mg/dnevno (ukupno 800 mg) efavirensa

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emteneffom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
rifamicipin/tenofovirdizoproksil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	može se postići izloženost efavirenu slična onoj kod dnevne doze efavirensa 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 rifamicipina kada se primjenjuje s Emteneffom.
rifampicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Antimikotici		
itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (smanjenje koncentracija itraconazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitraconazol: 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 itraconazol kada se primjenjuje s Emteneffom, treba razmotriti alternativnu antifungalnu terapiju.
itrakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
itrakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcija UDP-G)	Treba izbjegavati istovremenu primjenu posakonazola i Emtenefa, osim ako koristi za pacijenta premašuju rizik.
posakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) Istovremena primjena standardnih doza efavirensa i vorikonazola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	Budući da je Emteneff proizvod s fiksnom kombinacijom doza, doza efavirensa se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Emteneff ne smiju primjenjivati istovremeno.
vorikonazol/emtracicitin	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Antimalarici		

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
artemeter/lumefantrin/efavirenz (tableta od 20/120 mg, 6 doza po 4 tablete tijekom 3 dana/600mg q.d.)	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)	Budući da smanjene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu imati za posljedicu smanjenu antimalarijsku djelotvornost, preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni Emtenefa i artemeter/lumefantrin tableta.
artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
artemeter/lumefantrin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
atovakon i progvanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg u jednoj dozi/600 mg q.d.)	Atovakon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	Istovremenu primjenu atovakona/progvanila s Emtenefom treba izbjegavati.
atovakon i progvanil hidroklorid/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atovakon i progvanil hidroklorid/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Antihelmintici		
prazikvantel/efavirenz	Prazikvantel: AUC: ↓ 77 %	Ne preporučuje se istodobna primjena Emtenefa i prazikvantela.
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	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 efavirensa: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) Istovremena primjena viših doza efavirensa ili karbamazepina nije ispitana.	Ne može se dati preporuka doze za primjenu Emtenefa s karbamazepinom. Potrebno je razmotriti primjenu drugog antikonvulziva. Povremeno se trebaju kontrolirati razine karbamazepina u plazmi.
karbamazepin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
karbamazepin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

HALMED

10-11-2022

ODOBRENO

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 istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati CYP izozima	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom niti tenofovirdizoprosilom. 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 Emtenef primjenjuje istovremeno s antikonvulzivom koji je supstrat CYP izozima, potrebne su povremene kontrole razina antikonvulziva.
valproična kiselina / efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirensa. Ograničeni podaci ukazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline.	Emtenef i valproična kiselina mogu se primjenjivati istovremeno bez prilgođavanja doze. Pacijente treba nadzirati radi kontrole napadaja.
valproična kiselina / emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
valproična kiselina / tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	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 metabolitičke enzime i puteve eliminacije efavirensa.	Emtenef i vigabatrin ili gabapentin mogu se primjenjivati istovremeno bez prilgođavanja doze.
vigabatrin/emtricitabin gabapentin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/tenofovirdizoproksil gabapentin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Efavirenz ima potencijal povećanja ili smanjenja koncentracija u plazmi i učinaka varfarina ili acenokumarola.	Kada se varfarin ili acenokumarol primjenjuju istovremeno s Emtenefom, možda će biti potrebno prilgođavanje 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 istovremeno s Emtenefom, povećanja doze sertralina treba uskladišti s kliničkim odgovorom.
sertralin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
sertralin/tenofovirdizoproksil	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 (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
paroksetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	paroksetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Emtenef i paroksetin mogu se primjenjivati istovremeno bez prilgođavanja doze.
paroksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/tenofovirdizoprosil	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.	Emtenef i fluoksetin mogu se primjenjivati istovremeno bez prilgođavanja doze.
fluoksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/tenofovirdizoprosil	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 uskladjavati s kliničkim odgovorom, ali ne smije se prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebna prilagodba doze efavirensa.
Bupropion/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Bupropion/tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Blokatori kalcijevih kanala		
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 efavirensa ne smatra se klinički značajnim.	Podešavanja doze diltiazema kada se primjenjuje istovremeno s Emtenefom treba uskladjavati s kliničkim odgovorom (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

HALMED
10 - 11 - 2022
ODOBRENO

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 istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
diltiazem/tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom niti tenofovirdizoprosilom. Ako se efavirenz primjenjuje istovremeno 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 istovremeno s Emtenefom treba uskladjivati s kliničkim odgovorom (pogledajte 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)	Potretna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze atorvastatina kada se primjenjuje istovremeno s Emtenefom (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin).
atorvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atorvastatin/tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↓ 12)	Potretna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno podešavanje doze pravastatina kada se primjenjuje istovremeno s Emtenefom (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin).
pravastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	
simvastatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	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) Istovremena primjena efavirensa s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije imalo učinak na vrijednosti efavirensa AUC ili C _{max} .	Potretna je povremena kontrola razina kolesterola. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze simvastatina kada se primjenjuje istovremeno s Emtenefom (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin).
simvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

H A L M E D

10 - 11 - 2022

O D O B R E N O

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 istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
simvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje putem stolice i zato se ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Emtenef i rosuvastatin mogu se primjenjivati istovremeno bez prilagodbe doze.
rosuvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
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) norelgestromin (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 značajna interakcija. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etinilestradiol/tenofovirdizoproksil (-/245 mg q.d.)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
norgestimat/etinilestradiol/ emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Injekcija: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA) / efavirenz (150 mg i.m., jedna doza DMPA)	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.	Budući da su dostupne ograničene informacije, osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
DMPA/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

H A L M E D
10 - 11 - 2022
O D O B R E N O

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s Emtenefom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenfovirdizoproksil 245 mg)
DMPA/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjenje izloženosti etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje povremena izyješća o kontracepcijском neuspjehu s etonogestrelom u pacijenata koji su bili izloženi efavirenu.	Osim hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdana metoda barijerne kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etonogestrel/tenfovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
etonogestrel/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
IMUNOSUPRESIVI		
Imunosupresivi koji se metaboliziraju enzimom CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Može se očekivati ↓ izloženosti imunosupresivu (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu.	Možda će biti potrebno prilagođavanje doze imunosupresiva. Prilikom početka ili prekida terapije Emtenefom preporučuje se pomno praćenje koncentracija imunosupresiva tijekom najmanje dva tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).
takrolimus/emtricitabin/tenfovirdizoprosil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ tenfovirdizoproksil: 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 istovremena primjena efavirensa 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 Emtenefom zbog rizika od produljenja QTc-a (vidjeti dio 4.3).
metadon/tenfovirdizoproksil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenfovirov: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

H A L M E D
 10 - 11 - 2022
O D O B R E N O

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 istovremenu primjenu s Emteneffom (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoprosil 245 mg)
	C _{min} : ↔	
metadon/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorf/nalokson/efavirenz	buprenorf: AUC: ↓ 50% norbuprenorf: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Unatoč smanjenju izloženosti buprenorfu, nijedan pacijent nije pokazao simptome apstinencijske krize. Kada se buprenorf primjenjuje istovremeno s Emteneffom, prilagođavanje doze buprenorfina možda neće biti potrebno.
buprenorf/nalokson/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorf/nalokson/tenofovirdizoprosil	Interakcija nije ispitana.	

¹ Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

Metamizol: Istovremena primjena efavirensa s metamizolom, koji inducira metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može dovesti do smanjenja koncentracije efavirensa u plazmi i moguće do smanjenog kliničkog učinka. Stoga se preporuča oprez kod istovremene primjene metamizola i efavirensa; treba pratiti klinički odgovor i/ili razine lijekova kako je prikladno.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Žene koje primaju Emteneff trebaju izbjegavati trudnoću. Žene reproduktivne dobi trebaju prije početka terapije ovim lijekom obaviti testiranje trudnoće.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Tijekom terapije Emteneffom 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 efavirensa preporučuje se korištenje odgovarajućih metoda kontracepcije 12 tjedana nakon prekida terapije Emteneffom.

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 efavirensom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljeni su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje s oštećenjem neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirensa, emtricitabina i tenofovir dizoprosila. Uzročno-posljedična veza ovih događaja s primjenom efavirensa 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 antiretrovirotik (*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 efavirensa te onima u kontrolnoj skupini HIV-negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorodene djece.

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

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

Emtenef se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju da kliničko stanje žene zahtijeva liječenje efavirenzom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilom.

Dojenje

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

Kao opće pravilo, preporučuje se da žene inficirane HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV-a na dojenče.

Plodnost

Nema podataka o učinku kombinacije fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak efavirensa, emtricitabina ili tenofovirdizoproksila 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, emtricitabinskom i tenofovirdizoproksilom zabilježeni su slučajevi omaglice. Efavirenz može uzrokovati i pad koncentracije i/ili somnolenciju. Pacijente treba uputiti da u slučaju da osjeti te simptome trebaju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput vožnje i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Kombinacija efavirensa, emtricitabina i tenofovirdizoproksila ispitivana je u 460 pacijenata koji su primali tabletu s kombinacijom fiksnih doza (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 pacijenata koji su liječeni do 48 tjedana u ispitivanju AI266073 za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s kombinacijom fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila 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 pacijenata koji primaju kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.4).

Prekid terapije Emtenefom u pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Primjenjivanje Emtenefa s hranom može povećati izloženost efavirenu te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Tablični popis nuspojava

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

Nuspojave povezane s primjenom kombinacije fiksne doze

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

Često: - anoreksija

Manje često: - suha usta
- inkohherentan govor
- povećani apetit
- smanjeni libido
- mialgija

Tablica 2: Nuspojave povezane s kombinacijom fiksne doze

efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila navedene prema komponenti/komponentama Emtenefa kojima se nuspojave pripisuju

	efavirenz	emtricitabin	tenofovirdizoproksil
<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>			

	efavirenz	emtricitabin	tenofovirdizoprosil
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
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	tinnitus, vrtoglavica		
<i>Krvоžilni poremećaji:</i>			
Manje često	navale crvenila		
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>			
Vrlo često		proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često	proljev, povraćanje, bolovi u trbuhi, mučnina	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhi, dispepsija	bolovi u trbuhi, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često	pankreatitis		pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žući:</i>			
Često	povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena gammaglutamil transferaza (GGT)	povišen AST u serumu i/ili povišen ALT u serumu, hiperbilirubinemija	povištene transaminaze
Manje često	akutni hepatitis		
Rijetko	zatajenje jetre ^{3,4}		jetrena steatoza, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>			

H A L M E D

10 - 11 - 2022

O D O B R E N O

	efavirenz	emtricitabin	tenfovirdizoprosil
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, multiformni eritem ³ , težak osip (< 1%)	angioedem ⁴	
Rijetko	fotoalergijski dermatitis		angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>			
Vrlo često		povišena kreatin kinaza	
Manje često			rabdomoliza 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 pacijenata.

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

³ Dodatne podatke potražite u odjeljku 4.8 Opis odabranih nuspojava.

⁴ Ova je nuspojava uočena tijekom nadzora koji je nakon stavljanja u promet vršen na efavirenu, emtricitabinu ili tenfovirdizoprosilu. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovi statističkog izračuna temeljenog na ukupnom broju pacijenata liječenih efavirenum u kliničkim ispitivanjima (n = 3969) ili izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenfovirdizoprosilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

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

Psihijatrijski simptomi: Čini se da su pacijenti 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 efavirensa, jedne od komponenti Emtenefa. U klinički kontroliranim ispitivanjima efavirenza simptomi živčanog sustava umjerenog do teškog intenziteta uočeni su u 19% (teški oblik 2%) pacijenata, a u 2% pacijenata 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 Emtenef uzima istovremeno 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 efavirensa: Slučajevi zatajenja jetre, uključujući i slučajeve pacijenata 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: Emtenef 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 tenofovirdizoproksilom. Međutim, u nekim se pacijenata smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksila. Pacijenti s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su pacijenti s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili pacijenti koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza: Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofovirdizoproksila 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 tenofovirdizoproksilom, uključujući smrtnе ishode.

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 pacijenata 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 pacijenata s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijskijska populacija

Nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti primjene kod djece mlađe od 18 godina. Ne preporučuje se primjena Emtenefa u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Starije osobe: Kombinacija fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila se nije ispitivala u pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega pa je stoga nužan oprez kad se starije osobe liječe Emtenefom (vidjeti dio 4.2).

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofovirdizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svakog pacijenta s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječi Emtenefom (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.2).

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

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

Prijavljanje 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatu V.**

4.9 Predoziranje

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

U slučaju predoziranja pacijenata 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.

Hemodializom 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 lijekovi za sistemsку primjenu, antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije

ATC oznaka: J05AR06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Efavirenz je NNRTI lijek za HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1 (RT) i nema svojstvo značajne inhibicije virusa humane imunodeficijencije 2 (HIV-2) RT ili staničnih polimeraza (α , β , γ i δ) deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoprosil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin 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 efavirensa 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 Cmax efavirensa bila je 2,25 puta veća od srednje vrijednosti Cmax u ispitanika s genotipom CYP2B6 *1/*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirensa i prodljenja QTc-a. Na temelju odnosa između koncentracije i QTc-a, srednja vrijednost prodljenja 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 antivirusnu 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 efavirensa 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 pacijenata kod kojih je tijekom kliničkih ispitivanja efavirenza došlo do povećanja koncentracije virusa. Supstitucije na RT na položajima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225 također su opažene, ali rijede 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 mesta 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 nekim pacijenata 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.

Tenofovirdizoprosil potrebno je izbjegavati u pacijenata 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.

Pacijenti 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 tenofovirdizoprosil.

In vivo rezistencija (pacijenti koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima): U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 144 tjedna (GS-01-934) u kojem su pacijentima koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima davani efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoprosil u pojedinačnim formulacijama (ili kao efavirenz i fiksna kombinacija doza emtricitabina i tenofovirdizoprosila 96. do 144. tjedna), izvršena je genotipizacija izolata virusa HIV-1 iz plazme svih pacijenata 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 pacijenata iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil te u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih u pacijenata iz skupine efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu emtricitabin + tenofovirdizoproksil 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%) pacijenata iz skupine efavirenz + emtricitabin + tenofovirdizoproksil te kod virusa u 21/29 (72%) pacijenata 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+ tenofovirdizoproksil (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 + tenofovirdizoproksil sa skupinom efavirenz + lamivudin/zidovudin među svim pacijentima.

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 pacijenti uzimali kombinaciju fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac, opažena su 3 dodatna slučaja rezistencije. Sva 3 ispitanih primala su fiksnu dozu kombinacije lamivudina i zidovudina i efavirenz 144 tjedana, a potom su bili prebačeni na kombinaciju fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila. U dva ispitanih s potvrđenim ponovnim povećanjem koncentracije virusa 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 Emtenufu) i 204. tjednu (60 tjedana na kombinaciji fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila). Treći je ispitnik već imao supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) i M184V supstituciju reverzne transkriptaze povezanu s rezistencijom na emtricitabin kod uključenja u proširenu fazu ispitivanja kombinacije fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila 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 efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila).

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, pacijenti inficirani virusom HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili

H A L M E D

10 - 11 - 2022

O D O B R E N O

efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil po režimu doziranja jedanput na dan ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina davanu dva puta na dan te efavirenz jedanput na dan (procitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kombinaciju fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila). Pacijenti 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 efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila na prazan želudac. Dostupni su podaci za 286 pacijenata koji su prebačeni na liječenje kombinacijom fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila: 160 njih prethodno je primalo efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil, a 126 je prethodno primalo lamivudin, zidovudin (kao FDK) i efavirenz. Visoke stope virološke supresije bile su održane u pacijenata u obje skupine na početku liječenja koje su potom primale kombinaciju fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila u otvorenoj, proširenoj fazi ispitivanja. Nakon 96 tjedana liječenja kombinacijom fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila, u 82% pacijenata koncentracija HIV-1 RNA u plazmi zadržana je na < 50 kopija/ml, a u 85% pacijenata na < 400 kopija/ml (analiza sa svrhom liječenja (ITT), nedostaje=neuspjeh).

Ispitivanje AI266073 bilo je otvoreno randomizirano kliničko ispitivanje od 48 tjedana na pacijentima inficiranim virusom HIV-a u kojem je učinkovitost kombinacije fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila 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 (efavirenz, emtricitabin, tenofovirdizoproksil). Kombinacija fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila je davana na prazan želudac (vidjeti dio 4.2). U pacijenata 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 efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i u početku su imali virološku supresiju od najmanje tri mjeseca. Pacijenti su ili prešli na kombinaciju fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (N=203) ili su nastavili sa svojim prvotnim režimom antiretrovirusnog liječenja (N=97). Podaci za 48 tjedana pokazali su da su kod pacijenata koji su slučajnim odabirom prešli na uzimanje kombinacije fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (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 efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila davana pacijentima s virološkom supresijom koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju

Konačni uočeni dogadaj	Liječena skupina		Razlika između kombinacije fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila i prvotnog režima liječenja (95% interval pouzdanosti[CI])
	Kombinacija fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenofovirdizoproksila (N=203) n/N (%)	Ostali na prvotnom režimu liječenja (N=97) n/N (%)	
pacijenti s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
N=isključeno	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% do 6,7%)
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%)
pacijenti 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	0% (-2,4% do 4,2%)

HALMED

10 - 11 - 2022

ODOBRENO

no		(100%)	
N=neuspjeh	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

PVR (KM): čisti virološki odgovor (Pure virologic response), ocijenjen primjenom Kaplan-Meierove (KM) metode
N: nedostaje

Prilagodeni LOCF: Post-hoc analiza u kojoj su pacijenti u kojih je došlo do virološkog neuspjeha ili su prestali s liječenjem zbog nuspojava tretirani kao neuspješni; na ostale isključene pacijente primijenjena je metoda LOCF (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 pacijenata koji su prešli na kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila [PVR (analiza osjetljivosti) od 92,4% u pacijenata koji su primali kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila u usporedbi s 94,0% u SBR pacijenata: razlika (95%CI) od -1,6% (-10,0%, 6,7%). U skupini pacijenata koji su prethodno liječeni NNRTI lijekovima stope odgovora bile su 98,9% u pacijenata koji su primali Kombinaciju fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila u usporedbi s 97,4% u SBR pacijenata: razlika (95%CI) od 1,4% (-4,0%, 6,9%)].

Sličan trend uočen je u retrospektivnom kohortnom istraživanju, u analizi podskupine prethodno liječenih pacijenata 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 pacijente s početnom raznom HIV-1 RNA < 75 kopija/ml koji su prešli na liječenje kombinacijom fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila skladu s vrstom prethodnog antiretrovirusnog režima (baza podataka pacijenata Kaiser Permanente)

Prethodno liječenje komponentama kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila (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% (14%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [762%, 98,3%]

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

Pacijenti istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om

Ograničeno kliničko iskustvo u pacijenata koji su istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofovirdizoprosilom 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 kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovaljene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Zasebni farmaceutski oblici efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoprosila korišteni su da bi se utvrdila farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoprosila koji su zasebno davani pacijentima inficiranim virusom HIV-a. Bioekvalencija jedne filmom obložene tablete kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoprosila s jednom filmom obloženom tabletom efavirenza od 600 mg, jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom

obloženom tabletom tenfovirdizoproksila od 245 mg koje su davane zajedno, utvrđena je nakon primjene jednostrukе 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)			tenfovirdizoproksil (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 efavirensa, kapsule od 200 mg emtricitabina i tablete od 245 mg tenfovirdizoproksila uzeta natašte

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

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

Apsorpcija

U pacijenata inficiranih HIV-om najviše koncentracije efavirensa u plazmi postignute su za 5 sati, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže za 6 do 7 dana. U 35 pacijenata koji su primali 600 mg efavirensa 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 pacijenata 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 245 mg tenfovirdizoproksila natašte pacijentima inficiranim virusom HIV-1, maksimalne koncentracije tenfovira 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 tenfovira iz tenfovirdizoproksila u pacijenata natašte bila je približno 25%.

Učinak hrane

Kombinacija fiksne doze efavirensa/emtricitabina/tenfovirdizoproksila nije istraživana uz prisutnost hrane.

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

Preporučuje se uzimanje Emtenefa na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirensu 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 Emtenefa na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem pojedinačne komponente tenfovirdizoproksila 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 spermii 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 efavirensa 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 efavirensu može biti povećana kod pacijenata 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 efavirensom.

Pokazalo se da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, što dovodi do indukcije njegovog vlastitog metabolizma, što može biti klinički važno u nekim pacijenata. 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 efavirensa (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 istovremeno s efavirensom *in vivo*. Neto učinak istovremene 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 glukuroniskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4% doze). *In vitro* ispitivanja pokazala su da ni tenfovirdizoprosil 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'-difosfoglukurinil-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 efavirensa izolirano je u mokraći, a manje od 1% doze izlučeno je mokraćom u obliku nepromijenjenog efavirensa.

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. Prividni 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.

Posebne populacije

Dob

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

Spol

Farmakokinetike emtricitabina i tenofovira slične su u pacijenata 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 efavirenu.

Etnička pripadnost

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

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 istovremene primjene kao zasebnih farmaceutskih oblika ili davanja u obliku kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije istraživana u pacijenata inficiranim virusom HIV-a s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza pojedinačnih preparata od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofovirdizoproksila kod pacijenata 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; umjereni 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 pacijenata 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 pacijenata s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U pacijenata sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD, end-stage renal disease) koji trebaju hemodializu, 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 pacijenata 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 Emtenefa pacijentima s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U pacijenata s umjerenim odnosno teškim oštećenjem

funkcije bubrega nužno je prilagođavanje intervala doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranim tabletom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije fiksne doze efavirenza/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije ispitana u pacijenata inficiranih virusom HIV-a s oštećenjem funkcije jetre. Potrebna je pažnja u slučaju davanja Emtenefa pacijentima s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Emtenef se ne smije davati pacijentima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se pacijentima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju efavirenza s jednokratkom dozom, poluvrijeme je udvostručeno u jedinog pacijenta 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 pacijenata s blagim oštećenjem jetre (stadij A Child-Pugh-Turcotte) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema dovoljno dostupnih podataka za utvrđivanje utječe li umjereni ili teško oštećenje funkcije jetre (stadij B ili C Child-Pugh-Turcotte) na farmakokinetiku efavirenza.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u pacijenata 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 farmakokineticima u zdravih ispitanih i u HIV-om zaraženih pacijenata.

Jednokratna doza od 245 mg tenofovirdizoproksila dana je pacijentima 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 ispitanih s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanih nije potrebno prilagođavati dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Efavirenz: Neklinička ispitivanja sigurnosti efavirenza ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Biljarna 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. Biljarna hiperplazija povukla se nakon prestanka davanja doza. U štakora je uočena biljarna fibroza. Kod nekih majmuna, koji su primali efavirenz ≥ 1 godinu, opažene su prolazne konvulzije u slučaju davanja doza uz koje je dosegнутa 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 efavirenza 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 emtricitabingu 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 osteomalaciju (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (kod štakora i pasa). U mlađih odraslih štakora je smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalaciju (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (kod štakora i pasa). U mlađih odraslih štakora je smanjenje koncentracije fosfata u serumu.

pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata; toksičnost za kosti pojavila se u mlađih zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u pacijenata). 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, nepouzdane 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, tenofovirdizoprosil smanjio je indeks preživljjenja i težinu mlađunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoprosila: 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 (E460)
karmelozanatrij, umrežena, vrsta A (E468)
hidroksipropilceluloza (E463)
natrijev laurilsulfat (E487)
magnezijev stearat (E470b)
poloxamer 407
željezov oksid, crveni (E172)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijski dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon prvog otvaranja: 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

H A L M E D
10 - 11 - 2022
O D O B R E N O

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i plastičan (HDPE) spremnik sa silikagelom.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije s 1 boćicom od 30 filmom obloženih tableta i 90 (3 boćice po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb

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

HR-H-700225506

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26. rujna 2017./ 15. lipnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.10.2022.

H A L M E D
10 - 11 - 2022
O D O B R E N O