

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
02.01.2019 № 8  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/17160/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
25.02.2023 № 389

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА**  
**(Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil KRKA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ефавіренз, емтрицитабін, тенофовіру дизопроксил (у вигляді сукцинату);  
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ефавірензу 600 мг, емтрицитабіну 200 мг,  
тенофовіру дизопроксилу 245 мг (у вигляді тенофовіру дизопроксилу сукцинату);

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропілцелюлоза, тип EF; натрію  
лаурилсульфат; натрію кроскармелоза; натрію стеарилфумарат; заліза оксид червоний (E 172);  
магнію стеарат;

плівкова оболонка: плівкова суміш (спирт полівініловий, макрогол 3350, титану діоксид (E  
171), тальк), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* світло-оранжево-рожеві, овальні, двоопуклі зі  
скошеними краями таблетки, вкрите плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби для системного застосування.  
Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації. Код АТХ J05A R06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Ефавіренз – це нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННЗТ) ВІЛ-1. Ефавіренз  
неконкурентним шляхом інгібує зворотну транскриптазу (ЗТ) вірусу ВІЛ-1 і не інгібує значною  
мірою ЗТ вірусу-2 імунодефіциту людини (ВІЛ-2) або полімерази клітинної  
дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  та  $\delta$ . Емтрицитабін є нуклеозидним аналогом  
цитидину. Тенофовіру дизопроксил перетворюється *in vivo* у тенофовір, аналог нуклеозидного  
фосфату (нуклеотиду) аденозину монофосфату.

Емтрицитабін і тенофовір фосфорилуються за допомогою клітинних ензимів з утворенням  
емтрицитабіну трифосфату й тенофовіру дифосфату відповідно. Дослідження *in vitro*  
показали, що й емтрицитабін, і тенофовір можуть повністю фосфорилуватися, коли  
об'єднуються разом у клітинах. Емтрицитабін трифосфат і тенофовір дифосфат конкурентним  
шляхом пригнічують зворотну транскриптазу вірусу ВІЛ-1, що призводить до руйнування  
ланцюжків вірусної ДНК.

Емтрицитабіну трифосфат і тенофовіру дифосфат є слабкими інгібіторами полімерази ДНК у  
ссавців, крім того, не було свідчень мітохондріальної токсичності як *in vitro*, так і *in vivo*.

### Кардіоелектрофізіологія

Вплив ефавірензу на продовження інтервалу QTc досліджувався у відкритому, позитивному та плацебо-контрольованому дослідженні QT інтервалу з участю 58 здорових добровольців з поліморфізмом CYP2B6.

Показник Стах для ефавірензу у добровольців з генотипом CYP2B6\*6/\*6, що отримували 600 мг ефавірензу на добу протягом 14 днів, був у 2,25 рази більшим ніж значення Стах у піддослідних з генотипом CYP2B6\*1/\*1. Було виявлено позитивний вплив концентрації ефавірензу на подовження QTc інтервалу. Базуючись на залежності концентрація-інтервал QTc, продовження інтервалу QTc та верхня межа 90 % довірчого інтервалу становить 8,7 мс та 11,3 мс у добровольців з генотипом CYP2B6\*6/\*6, що отримували 600 мг ефавірензу на добу протягом 14 днів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Антивірусна активність *in vitro*

Ефавіренз показав антивірусну активність щодо найбільш нефілогенетичних ізолятів В (підтипи А, АЕ, АG, С, D, F, G, J і N), але його антивірусна активність знижена щодо групи О вірусів. Емтрицитабін проявляв антивірусну активність щодо типів А, В, С, D, Т, F і G ВІЛ-1. Тенофовір виявляв антивірусну активність щодо типів А, В, С, D, Т, F, G і О ВІЛ-1. Емтрицитабін і тенофовір показали специфічну активність проти штамів ВІЛ-2 і антивірусну активність проти вірусу гепатиту В (ВГВ). У комбінованих дослідженнях *in vitro* з вивчення антивірусної активності при одночасному застосуванні ефавірензу і емтрицитабіну, ефавірензу і тенофовіру, а також емтрицитабіну і тенофовіру спостерігалися додаткові синергічні антивірусні ефекти.

### Резистентність

Резистентність до ефавірензу може визначатися *in vitro* і проявлятися як заміщення однієї або декількох амінокислот у ЗТ ВІЛ-1, у тому числі L100I, V108I, V179D і Y181C. K103N – найчастіше заміщення ЗТ у вірусних ізолятах пацієнтів з рецидивом вірусного навантаження під час клінічних досліджень ефавірензу. Замищення також спостерігали у положеннях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 або 225 ЗТ, проте з меншою частотою та часто тільки в комбінації з K103N. Профілі перехресної резистентності для ефавірензу, нефірапіну та делавідрину *in vitro* показали, що заміщення K103N призводить до втрати чутливості до всіх трьох ННІЗТ.

Можливість перехресної резистентності між ефавірензом і нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) – низька, оскільки в них різні зв'язуючі позиції на цільовому ензимі, а також різні механізми дії. Можливість перехресної резистентності між ефавірензом та інгібіторами протеази – низька, оскільки цільові ензими різні.

Резистентність до емтрицитабіну або тенофовіру спостерігалася *in vitro*, а також у деяких ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів у зв'язку з заміщеннями M184V або M184I у ЗТ при застосуванні емтрицитабіну або з заміщенням K65R у ЗТ при застосуванні тенофовіру. Інших шляхів розвитку резистентності до емтрицитабіну або тенофовіру не виявлено. Емтрицитабін-резистентні віруси з мутаціями M184V/I мали перехресну резистентність до ламівудину, але зберігали чутливість до диданозину, ставудину, тенофовіру і зидовудину. Мутація K65R могла також бути селективною для абакавіру або диданозину й призводити до зниження чутливості до цих препаратів, а також до ламівудину, емтрицитабіну та тенофовіру. Необхідно уникати застосування тенофовіру дизопроксилу пацієнтами, у яких є мутації K65R вірусу ВІЛ-1. Обидві мутації K65R і M184V/I зберігали повну чутливість до ефавірензу. Також, заміщення K70E у ЗТ ВІЛ-1 було селективним для тенофовіру та результати показали низький рівень зниження чутливості до абакавіру, емтрицитабіну, ламівудину та тенофовіру.

У пацієнтів з ВІЛ-1 з мутаціями, асоційованими з трьома або більше аналогами тимідину (ТАМ), що включають M41L або L210W амінокислотні заміщення у зворотній транскриптазі, спостерігалася зниження чутливості до тенофовіру дизопроксилу.

### Резистентність *in vivo* (у пацієнтів, які раніше не отримували антиретровірусні препарати)

У 144-тижневому відкритому рандомізованому дослідженні (GS 01-934) з участю пацієнтів, які раніше не отримували лікування противірусними препаратами, при застосуванні ефавірензу, емтрицитабіну і тенофовіру дизопроксилу в індивідуальних формах випуску (або ефавіренз разом з фіксованою комбінацією емтрицитабіну і тенофовіру дизопроксилу з 96 до

144 тижня) проводилося генотипування ізолятів ВІЛ-1 (із плазми крові) у всіх пацієнтів з підтвердженими рівнями РНК ВІЛ > 400 копій/мл на 144 тижні або при ранньому припиненні участі у дослідженні. На 144 тижні:

- Мутація М184V/І виникла у 2 із 19 (10,5 %) проаналізованих ізолятів, отриманих від пацієнтів групи ефавіренз + емтрицитабін + тенофовіру дизопроксил, і у 10 із 29 (34,5 %) проаналізованих ізолятів, отриманих у групі ефавіренз + ламівудин/зидовудин (р-показник < 0,05, точний критерій Фішера для порівняння серед усіх пацієнтів груп емтрицитабін + тенофовіру дизопроксил та ламівудин/зидовудин).
- Жоден із проаналізованих вірусів не мав мутації К65R.
- Генотипна резистентність до ефавірензу, переважно мутація К103N, виникала у 13 із 19 (68 %) пацієнтів групи ефавіренз + емтрицитабін + тенофовіру дизопроксил, і у 21 із 29 (72 %) пацієнтів групи ефавіренз + ламівудин/зидовудин.

Слід ознайомитися з інструкціями на індивідуальні препарати стосовно інформації про *in vivo* резистентність цих препаратів.

#### Пацієнти з ко-інфекцією ВІЛ та ВГВ

Дуже малий клінічний досвід стосовно пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ та ВГВ вказує на те, що лікування емтрицитабіном або тенофовіру дизопроксилем при проведенні комбінованої антиретровірусної терапії для контролю ВІЛ інфекції також призводить до зниження рівнів ДНК ВГВ (зниження на 3  $\log_{10}$  або зниження на 4 – 5  $\log_{10}$  відповідно).

#### Діти

Не проводилися дослідження щодо безпеки та ефективності препарату у дітей, віком до 18 років.

#### Фармакокінетика.

Окремі лікарські форми ефавірензу, емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу використовувалися для визначення фармакокінетичних властивостей ефавірензу, емтрицитабіну й тенофовіру дизопроксилу, які окремо призначалися для прийому ВІЛ-інфікованими пацієнтами.

#### Абсорбція

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів максимальна концентрація ефавірензу у плазмі крові досягається через 5 годин, а концентрації рівноважного стану досягаються через 6-7 днів. У 35 пацієнтів, що одержували ефавіренз у дозі 600 мг 1 раз на добу, рівноважна максимальна концентрація (C<sub>max</sub>) становила  $12,9 \pm 3,7$  мкмоль (29 %) [середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення (SD) (коефіцієнт варіабельності (% CV))], а значення C<sub>min</sub> у рівноважному стані становило  $5,6 \pm 3,2$  мкмоль (57 %), значення AUC досягло  $184 \pm 73$  мкмоль $\times$ год (40 %).

Емтрицитабін швидко всмоктується з досягненням максимальних концентрацій у плазмі крові через 1-2 години після прийому препарату. Після багаторазового перорального застосування емтрицитабіну у 20 ВІЛ-інфікованих пацієнтів показник C<sub>max</sub> рівноважного стану становив  $1,8 \pm 0,7$  мкг/мл (середнє  $\pm$  SD) (39 % CV), показник C<sub>min</sub> рівноважного стану становив  $0,09 \pm 0,07$  мкг/мл (80 %) і значення AUC становило  $10,0 \pm 3,1$  мкг $\times$ год/мл (31 %) протягом 24-годинного інтервалу між прийомом препарату.

Після прийому тенофовіру дизопроксилу в одноразовій дозі 245 мг ВІЛ-інфікованими пацієнтами натще, максимальні концентрації тенофовіру досягалися протягом 1 години, а значення C<sub>max</sub> і AUC (середнє  $\pm$  SD) (% CV) становили  $296 \pm 90$  нг/мл (30 %) і  $2\ 287 \pm 685$  нг $\times$ год/мл (30 %) відповідно. Пероральна біодоступність тенофовіру із тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні натще становила приблизно 25 %.

#### Вплив прийому їжі

Оцінку дії ефавірензу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу разом з їжею не проводили. Показники C<sub>max</sub> і AUC знижувалися відповідно на 28 % та 79 %, при прийомі капсул ефавірензу разом з їжею високої жирності порівняно з прийомом препарату натще. У порівнянні з прийомом натще при прийомі дози тенофовіру дизопроксилу та емтрицитабіну разом з їжею високої жирності або низької жирності значення AUC тенофовіру знижувалося на 43,6 % та 40,5 %, а також значення C<sub>max</sub> на 16 % та 13,5 %, відповідно, без впливу на експозицію емтрицитабіну.

Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА необхідно приймати натще, оскільки

їжа може впливати на дію ефавірензу й може збільшити частоту побічних негативних реакцій (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). Очікується, що експозиція тенофовіру (AUC) буде приблизно на 30 % нижчою після прийому ефавірензу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу натще, ніж при прийомі окремо тенофовіру дизопроксилу під час їди (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### Розподіл

Ефавіренз має високу здатність зв'язуватися з білками плазми, особливо з альбуміном (приблизно > 99%).

*In vitro* зв'язування емтрицитабіну з білками плазми крові становить < 4 % і не залежить від концентрації в діапазоні 0,02-200 мкг/мл. Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу емтрицитабіну становить 1,4 л/кг. Після перорального застосування емтрицитабін широко розподіляється в усіх тканинах організму. Середнє співвідношення концентрації у плазмі крові та крові становить приблизно 1,0, а середнє співвідношення концентрації у спермі до концентрації плазми крові становить приблизно 4,0.

*In vitro* зв'язування тенофовіру з білками плазми крові та сироватки крові людини становить відповідно <0,7 % і 7,2 % при діапазоні концентрацій тенофовіру 0,01 – 25 мкг/мл. Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу тенофовіру становить приблизно 800 мл/кг. Після перорального прийому тенофовір активно розподіляється в усіх тканинах організму.

#### Біотрансформація

Дослідження на людях та *in vitro* з використанням печінкових мікросом людини показали, що ефавіренз головним чином перетворюється системою цитохромів P450 на гідроксильовані метаболіти з подальшим глюкоруванням цих метаболітів. Ці метаболіти винятково неактивні проти вірусу ВІЛ-1. Дослідження *in vitro* припускають, що CYP3A4 і CYP2B6 є головними ізоензимами, відповідальними за метаболізм ефавірензу, і що він пригнічує CYP ізозими типу 2C9, 2C19 і 3A4. У дослідженнях *in vitro* ефавіренз не пригнічував CYP2E1 і пригнічував CYP2D6 і CYP1A2 тільки в концентраціях, що значно перевищували клінічні.

Плазмовий вплив ефавірензу міг посилюватися у пацієнтів з гомозиготним генетичним варіантом G516T ізоензиму CYP2B6. Клінічні наслідки цього невідомі, однак не можна виключати можливість підвищення частоти і посилення побічних реакцій, пов'язаних з прийомом ефавірензу.

Ефавіренз є індуктором ензимів CYP3A4 та CYP2B6, що призводять до індукування його власного метаболізму. Відомо, що у неінфікованих добровольців багаторазові дози 200 і 400 мг на добу протягом 10 днів призводять до більш низького, ніж прогнозувалося, накопичення (22-42 %) і скорочення періоду напіврозпаду до 40-55 годин (напіврозпад одноразової дози становить 52-76 годин).

Метаболізм емтрицитабіну обмежений. Біотрансформація емтрицитабіну включає окиснення тіолу з утворенням 3'-сульфоксиду діастереомеру (приблизно 9 % дози) і з'єднання із глюкуроною кислотою з утворенням 2'-О-глюкуроніду (приблизно 4 % дози). Дослідження *in vitro* показали, що ні тенофовіру дизопроксилу фумарат, ні тенофовір не є субстратами ензимів CYP450. Ні емтрицитабін, ні тенофовір не пригнічують *in vitro* метаболізм лікарських препаратів, що опосередковуються будь-якою з основних ізоформ CYP450 людини та беруть участь у біотрансформації лікарських препаратів. Крім того, емтрицитабін не пригнічував уридин-5'-дифосфоглюкуроніл-трансферазу – ензим, відповідальний за глюкуронізацію.

#### Виведення

Ефавіренз має відносно довгий період напіввиведення – мінімально 52 години після прийому разової дози та 40-55 годин після багаторазового застосування. Приблизно 14-34 % дози радіоактивно міченого ефавірензу виводиться з сечею, і менше 1 % дози виводиться разом із сечею як незмінений ефавіренз.

Після перорального застосування період напіввиведення емтрицитабіну становить приблизно 10 годин. Емтрицитабін виводиться переважно нирками з майже повним виведенням дози з сечею (приблизно 86 %) і калом (приблизно 14 %). 13 % дози емтрицитабіну виводиться з сечею у вигляді трьох метаболітів. Системний кліренс емтрицитабіну становить близько 307 мл/хв.

Після перорального прийому період напіввиведення тенофовіру становить приблизно 12-18

годин. Тенофовір головним чином виводиться нирками, як фільтраційною, так і активною тубулярною транспортною системою, причому приблизно 70-80 % дози виводиться з сечею у незміненому вигляді після внутрішньовенного введення. Видимий кліренс тенофовіру становить приблизно 307 мл/хв. Нирковий кліренс становить приблизно 210 мл/хв, що перевищує швидкість клубочкової фільтрації. Це свідчить про важливість активної тубулярної секреції для виведення тенофовіру.

#### Фармакокінетика в особливих групах

##### Вік

Не проводилося фармакокінетичних досліджень ефавірензу, емтрицитабіну або тенофовіру в осіб літнього віку (понад 65 років).

##### Стать

Фармакокінетичні властивості емтрицитабіну і тенофовіру однакові для чоловіків та жінок. Незважаючи на обмежені дані, можна припустити, що вплив ефавірензу на жінок трохи вищий, однак це не знижує переносимість ефавірензу.

##### Расова приналежність

Є обмежені дані про те, що уродженці Азії та Тихоокеанських островів можуть мати підвищену сприйнятливості до ефавірензу, однак будь-якої зниженої переносимості ефавірензу в таких пацієнтів не спостерігалось.

##### Діти

Не проводилися фармакокінетичні дослідження препарату у дітей віком до 18 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### Порушення функції нирок

Не вивчалися фармакокінетичні властивості ефавірензу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу, що призначалися як окремо, так і в комбінації для прийому ВІЛ-інфікованими пацієнтами з порушеннями функції нирок.

Фармакокінетичні параметри визначалися застосуванням одноразових індивідуальних доз емтрицитабіну 200 мг або тенофовіру дизопроксилу 245 мг у ВІЛ-неінфікованих пацієнтів з різними ступенями порушення функції нирок.

Ступінь порушення функції нирок визначався відповідно до базової лінії кліренсу креатиніну (кліренс креатиніну при нормальному функціонуванні нирок > 80 мл/хв; кліренс креатиніну при легких порушеннях функції нирок 50 – 79 мл/хв; при помірних – 30 - 49 мл/хв та тяжких порушеннях функції нирок – 10 - 29 мл/хв).

Значення (% CV) експозиції емтрицитабіну зростає з 12 мкг×год/мл (25 %) у пацієнтів з нормальною функцією нирок до 20 мкг×год/мл (6 %), 25 мкг×год/мл (23 %) та 34 мкг×год/мл (6 %) у пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок відповідно.

Значення (% CV) експозиції тенофовіру зростає з 2,185 нг×год/мл (12 %) у пацієнтів з нормальною функцією нирок до 3,064 нг×год/мл (30 %), 6,009 нг×год/мл (42 %) та 15,985 нг×год/мл (45 %) у пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок відповідно.

У хворих із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), що потребують проведення гемодіалізу, між процедурами діалізу значно зросла експозиція препаратів: за 72 години до 53 мкг×год/мл (19 %) для емтрицитабіну, та за 48 годин до 42,857 мкг×год/мл (29 %) для тенофовіру.

Дослідження фармакокінетики ефавірензу у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилися. Однак, менше ніж 1 % дози виводиться разом із сечею у вигляді незміненого ефавірензу, тому вплив ниркової недостатності на експозицію ефавірензу малоймовірний.

Ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил не рекомендується застосовувати пацієнтам з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Пацієнти з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок потребують корекції дози емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу, що не можливо при застосуванні комбінованого препарату (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

##### Порушення функції печінки

Не вивчалася фармакокінетика препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з захворюваннями печінки. Препарат



Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА слід застосовувати з обережністю пацієнтами з легкими порушеннями функції печінки та протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки і не рекомендований пацієнтам з помірними порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання») і не рекомендується пацієнтам із помірною печінковою недостатністю. При застосуванні одноразової дози ефавірензу, період напіврозпаду був вдвічі довшим у пацієнта з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю-Туркота), що вказує на потенційно значно більший ступінь накопичення. Дослідження різних доз ефавірензу не показало впливу на фармакокінетику ефавірензу у пацієнтів з легкими ступенями порушення функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю-Туркота) у порівнянні з контрольною групою. Недостатньо даних для визначення впливу порушень функції печінки помірного або тяжкого ступенів тяжкості (клас В або С за Чайлдом-П'ю-Туркота) на фармакокінетику ефавірензу.

Фармакокінетика емтрицитабіну не вивчалася у ВГВ-неінфікованих пацієнтів з різними ступенями порушень функції печінки. Як правило, фармакокінетика емтрицитабіну у ВГВ-інфікованих пацієнтів була схожою до показників здорових добровольців та ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Одноразову дозу 245 мг тенофовіру дизопроксилу призначали ВІЛ-неінфікованим пацієнтам з різними ступенями порушень функції печінки, що визначалися відповідно до класифікації Чайлда-П'ю-Туркота.

Параметри фармакокінетики тенофовіру істотно не змінювалися у пацієнтів з порушеннями печінки, що вказувало на те, що потреби у коригуванні дози немає.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини-1 (ВІЛ-1), пацієнтам віком від 18 років з рівнями вірусологічної супресії РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл при поточній антиретровірусній терапії тривалістю більше 3 місяців.

В анамнезі пацієнта не повинно бути вірусологічної неефективності при проведенні попередньої антиретровірусної терапії, а також перед початком першого курсу антиретровірусного лікування має бути підтверджена відсутність штамів вірусів з мутаціями, що характеризуються вираженою резистентністю до будь-якого компонента препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до будь-якої діючої або допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

- Порушення функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом-П'ю-Туркота) (див. розділ «Фармакокінетика»).

- Одночасне застосування з терфенадіном, астемізолом, цизапридом, мідазоламом, тріазоламом, пімозидом, бепридиллом або алкалоїдами ріжків (наприклад, ерготаміном, дигідроерготаміном, ергоновіном та метилергоновіном). Конкуренція ефавірензу за цитохром Р450 (СYP) 3А4 може призвести до інгібування метаболізму та потенціювати розвиток серйозних та/або побічних реакцій, що загрожують життю (наприклад, аритмії серця, пролонгованої седації або пригнічення дихання). (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування з елбасвіром/гразопревіром через очікуване значне зниження концентрації елбасвіру та гразопревіру в плазмі крові. Цей ефект є наслідком індукції СYP3А4 або Р гр ефавіренцом і може призвести до втрати терапевтичного ефекту елбасвіру/гразопревіру (див. розділ «Особливості застосування»).

- Одночасне застосування з вориконазолом. Ефавіренз значно знижує концентрацію вориконазолу у плазмі крові, а вориконазол значно підвищує концентрації ефавірензу у плазмі крові. Оскільки Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА є комбінованим

препаратом з фіксованою дозою компонентів, коригування дози ефавірензу неможливе (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування з рослинними препаратами, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), оскільки існує ризик зниження концентрації у плазмі крові та ослаблення клінічних ефектів ефавірензу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Застосування препарату пацієнтами з:

- випадками у сімейному анамнезі раптової смертності або вродженого подовження QTc інтервалу на електрокардіограмі, або з будь-якими іншими клінічними причинами, що можуть подовжити QTc інтервал;

- попередніми випадками симптоматичних серцевих аритмій або клінічно значущою брадикардією, або застійною серцевою недостатністю, що супроводжується зменшенням фракції викиду лівого шлуночка;

- тяжкими порушеннями електролітного балансу, наприклад гіпокаліємією або гіпомagneмією.

- Одночасне застосування з лікарськими засобами, що можуть спричинити подовження QTc інтервалу (проаритмічний ефект): протиаритмічні препарати класу IA та III, нейролептики, антидепресанти, певні антибіотики (у тому числі деякі препарати наступних класів: макроліди, фторхінолони, імідазолі та триазольні протигрибкові засоби), певні неседативні антигістамінні препарати (терфенадин, астемізол), цизаприд, флекаїнід, деякі протималярійні препарати, метадон (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Оскільки до складу препарату входять ефавіренз, емтрицитабін та тенофовіру дизопроксил, можуть виникати взаємодії, що спостерігались при індивідуальному застосуванні цих лікарських засобів. Дослідження взаємодій для цих компонентів проводилися тільки з участю дорослих пацієнтів.

Оскільки препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА є фіксованою комбінацією, його не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять такі самі діючі речовини – емтрицитабін або тенофовіру дизопроксил. Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не слід застосовувати з препаратами, що містять ефавіренз, за винятком випадків, коли необхідна корекція дози (наприклад, при застосуванні з рифампіцином) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Через аналогічність емтрицитабіну препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину (наприклад, ламівудин). Також препарат не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксилом або з тенофовіром алафенамідом.

Ефавіренз *in vivo* індукує CYP3A4, CYP2B6 і UGT1A1. Препарати, що є субстратами цих ферментів, можуть мати нижчі концентрації у плазмі крові при одночасному застосуванні з ефавірензом. Ефавіренз може бути індуктором CYP2C19 і CYP2C9; також спостерігалась зниження *in vitro*, а сукупний вплив при одночасному застосуванні субстратів цих ферментів не з'ясований (див. розділ «Фармакокінетика»).

Одночасне застосування ефавіренцу з метамізолом, який є індуктором метаболізуючих ферментів, включаючи CYP2B6 і CYP3A4, може призвести до зниження концентрації ефавіренцу в плазмі з потенційним зниженням клінічної ефективності. Тому рекомендується бути обережним при одночасному застосуванні метамізолу та ефавірензу; необхідно контролювати клінічну відповідь та/або рівні препарату.

Експозиція ефавірензу може посилюватися при одночасному застосуванні з препаратами (наприклад, ритонавіром) або їжею (наприклад, грейпфрутовий сік), що інгібують активність CYP3A4 або CYP2B6. Трав'яні суміші або препарати (наприклад, екстракти гінкго білоба або звіробою), які індукують ці ензими, можуть призвести до зниження концентрації у плазмі крові при одночасному застосуванні з ефавірензом. Одночасне застосування звіробою протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування екстракту гінкго



білоба не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).

*In vitro* та клінічні дослідження фармакокінетичних взаємодій продемонстрували низький потенціал СУР-опосередкованих взаємодій з участю емтрицитабіну і тенофовіру дизопроксилу та інших лікарських засобів.

#### Взаємодія з тестом на канабіноїди

Ефавіренз не зв'язується з канабіноїдними рецепторами. У добровольців, не інфікованих та інфікованих ВІЛ, які отримували ефавіренз, були отримані псевдопозитивні результати тесту на визначення канабіноїдів у сечі. Рекомендоване підтвердження результатів тестів більш точними методами, такими як газова хроматографія/мас-спектрометрія у таких випадках.

#### Протипоказання одночасного застосування

Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не слід застосовувати одночасно з терфенадіном, астемізолом, цизапридом, мідазоламом, тріазоламом, пімозидом, бепридиллом або алкалоїдом ріжків (наприклад, ерготамін, дигідроерготамін, ергоновін та метилергоновін), оскільки інгібування їх метаболізму може призводити до розвитку серйозних, що загрожують життю реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Елбасвір/гразопревір*

Одночасне застосування Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА з елбасвіром/гразопревіром протипоказано, оскільки це може призвести до втрати вірусологічної відповіді на елбасвір/гразопревір (див. розділ «Протипоказання» і Табл. 1).

#### *Вориконазол*

Одночасне застосування стандартної дози ефавірензу та вориконазолу протипоказане. Оскільки препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА є комбінованим препаратом з фіксованою дозою, дозу ефавірензу змінити неможливо; тому не можна застосовувати одночасно вориконазол і Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА (див. розділ «Протипоказання» і Табл. 1).

#### *Звіробій (Hypericum perforatum)*

Одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА і рослинних препаратів, що містять звіробій, протипоказане. Рівні ефавірензу у плазмі крові можуть знижуватися при одночасному застосуванні звіробою внаслідок індукції останнім препарат-метаболізуючих ферментів та/або транспортних білків. Якщо пацієнт уже застосовує препарат звіробою, його слід відмінити, перевірити рівні вірусу і, якщо можливо, рівні ефавірензу, оскільки можливе їх підвищення після відміни препарату звіробою. Індукуюча дія звіробою може зберігатися принаймні 2 тижні після припинення лікування. (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Лікарські засоби, що можуть подовжити QT інтервал*

Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА протипоказаний при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що можуть подовжити QTc інтервал та спричинити тахікардію типу «пірует», такими як: протиаритмічні препарати класу ІА та ІІІ, нейролептики, антидепресанти, певні антибіотики (у тому числі деякі препарати наступних класів: макроліди, фторхінолони, імідазолові та триазольні протигрибкові засоби), певні неседативні антигістамінні препарати (терфенадин, астемізол), цизаприд, флекаїнід, деякі протималарійні препарати, метадон (див. розділ «Протипоказання»).

#### Одночасне застосування не рекомендоване

#### *Атазанавір/ритонавір*

Недостатньо даних для розробки рекомендацій щодо дозування атазанавіру/ритонавіру в комбінації з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Тому одночасне застосування атазанавіру/ритонавіру і препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендоване (див. Табл. 1).

#### *Диданозин*

Одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та диданозину не рекомендоване (див. Табл. 1).

#### *Софосбувір/велпатасвір і софосбувір/велпатасвір/воксілапревір*

Одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та софосбувіру/велпатасвіру або софосбувіру/велпатасвіру/воксілапревіру не рекомендоване



(див. розділ «Особливості застосування» та Табл. 1).

*Препарати, що виводяться нирками*

Оскільки емтрицитабін та тенофовір виводяться переважно нирками, одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА з препаратами, що ослаблюють функцію нирок або конкурують за активну тубулярну секрецію (наприклад, цидофовір), може підвищувати сироваткові концентрації емтрицитабіну, тенофовіру та/або препаратів, що застосовуються одночасно.

Слід уникати призначення препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА під час або незадовго після застосування нефротоксичних препаратів. Деякі випадки включають (але не обмежуються) аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір або інтерлейкін-2 (див. розділ «Особливості застосування»).

*Празиквантел*

Одночасне застосування з празиквантелом не рекомендоване через значне зниження концентрації празиквантелу в плазмі крові з ризиком неефективності лікування через посилення метаболізму ефавіренцу в печінці. У разі необхідності комбінації можна розглянути можливість збільшення дози празиквантелу.

Інші взаємодії

Взаємодії між ефавірензом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилем або окремими компонентами та іншими препаратами, представлено у таблиці 1 нижче (підвищення позначено як «↑», зниження як «↓», без змін як «↔»). 90 % довірчого інтервалу вказано у дужках (якщо є такі дані).

Таблиця 1. Взаємодія між ефавірензом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилем або окремими компонентами з іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за терапевтичними напрямками	Вплив на рівні препарату Середній % змін рівнів AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> з 90% ДІ (механізм)	Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА (ефавіренз 600 мг, емтрицитабін 200 мг, тенофовіру дизопроксил 245 мг)
<b>ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
<b>Антиретровірусні препарати</b>		
<b>Інгібітори протеази</b>		
Атазанавір/ритонавір/тенофовіру дизопроксил (300 мг 1 раз на добу/ 100 мг 1 раз на добу/ 245 мг 1 раз на добу)	Атазанавір AUC: ↓25 % (від ↓ 42 % до ↓ 3%) C <sub>max</sub> : ↓28 % (від ↓50% до ↑5%) C <sub>min</sub> : ↓26 % (від ↓46% до - ↑10%) Одночасне застосування атазанавіру/ритонавіру з тенофовіром призводить до підвищення експозиції тенофовіру. Вищі концентрації тенофовіру можуть призводити до виникнення побічних реакцій, включаючи порушення функції нирок.	Одночасне застосування атазанавіру/ритонавіру та препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендоване.
Атазанавір/ритонавір/ефавіренз	Атазанавір (ввечері) AUC: ↔* (від ↓9 % до ↑ 10%)	

<p>(400 мг 1 раз на добу/ 100 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу; всі препарати застосовувалися під час їжі)</p> <p>Атазанавір/ритонавір/ефавіренз (400 мг 1 раз на добу/ 200 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу; всі препарати застосовували під час їжі)</p>	<p>С<sub>max</sub>: ↑17 %* (від ↓8 % до - ↑27%) С<sub>min</sub>: ↓42 %*(від ↓31% до ↓51%)</p> <p>Атазанавір (ввечері) AUC: ↔*/** (від ↓10 % до ↑ 26 %) С<sub>max</sub>: ↔*/** (від ↓5 % до ↑ 26 %) С<sub>min</sub>: ↑12 %*/** (від ↓16% до ↑ 49%) (індукція С<sub>УР3А4</sub>) *при порівнянні з 300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру 1 раз на добу ввечері без ефавірензу. Таке зниження С<sub>min</sub> атазанавіру може негативно впливати на ефективність атазанавіру. **виходячи з накопичених даних. Одночасне застосування ефавірензу з атазанавіром/ритонавіром не рекомендовано.</p>	
<p>Атазанавір/ритонавір/емтрицитабін</p>	<p>Взаємодії не вивчалися.</p>	
<p>Дарунавір/ритонавір/ефавіренз (300 мг 2 рази на добу*/ 100 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)</p> <p>*нижче рекомендованих доз; подібні результати очікуються при застосуванні рекомендованих доз.</p>	<p>Дарунавір: AUC: ↓13 % С<sub>min</sub>: ↓31 % С<sub>max</sub>: ↓15% (індукція С<sub>УР3А4</sub>)</p> <p>Ефавіренз: AUC: ↑ 21 % С<sub>min</sub>: ↑ 17 % С<sub>max</sub>: ↑ 15 % (інгібування С<sub>УР3А4</sub>)</p>	<p>Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА в комбінації з дарунавіром/ритонавіром у дозі 800/100 мг 1 раз на добу може призвести до субоптимальних рівнів С<sub>min</sub> дарунавіру. Якщо препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА застосовувати в комбінації з дарунавіром/ритонавіром, комбінацію дарунавіру/ритонавіру слід застосовувати у дозі 600/100 мг 2 рази на добу. Дарунавір/ритонавір слід застосовувати з обережністю в комбінації з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА (див. ритонавір нижче).</p>
<p>Дарунавір/ритонавір/тено фовіру дизопроксил (300 мг 2 рази на добу*/ 100 мг 2 рази на добу/ 245 мг 1 раз на добу) *нижче рекомендованих доз</p>	<p>Дарунавір: AUC: ↔ С<sub>min</sub>: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 22 % С<sub>min</sub>: ↑ 37%</p>	<p>Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА в комбінації з дарунавіром/ритонавіром у дозі 800/100 мг 1 раз на добу може призвести до субоптимальних рівнів С<sub>min</sub> дарунавіру. Якщо препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА застосовувати в комбінації з дарунавіром/ритонавіром, комбінацію дарунавіру/ритонавіру слід застосовувати у дозі 600/100 мг 2 рази на добу. Дарунавір/ритонавір слід застосовувати з обережністю в комбінації з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА (див. ритонавір нижче).</p>
<p>Дарунавір/ритонавір/емтрицитабін</p>	<p>Взаємодія не вивчалась. Оскільки шляхи виведення</p>	<p>Може бути потрібним моніторинг функції нирок,</p>

	різні, взаємодія не очікується.	особливо у пацієнтів з основним системним захворюванням або захворюванням нирок, а також у пацієнтів, які застосовують нефротоксичні препарати.
Фосампренавір/ритонавір/ефавіренз (700 мг 2 рази на добу/ 100 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Клінічно значущих фармакокінетичних реакцій не спостерігалось.	Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА і фосампренавір/ритонавір можна застосовувати одночасно без корекції дози (див. ритонавір нижче).
Фосампренавір/ритонавір/емтрицитабін	Взаємодії не вивчались.	
Фосампренавір/ритонавір/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчались.	
Індінавір/ефавіренз (800 мг кожні 8 годин/ 200 мг 1 раз на добу)	Ефавіренз: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Індінавір: AUC: ↓31 % (від ↓8 до ↓47) C <sub>min</sub> : ↓40 % Подібне зниження експозиції індінавіру спостерігалось при застосуванні індінавіру в дозі 1000 мг кожні 8 годин з ефавірензом у дозі 600 мг 1 раз на добу (індукція CYP3A4). Стосовно одночасного застосування ефавірензу з низькими дозами ритонавіру в комбінації з інгібітором протеази (див. розділ щодо ритонавіру нижче).	Недостатньо даних щоб дати рекомендації дозування індінавіру при застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Оскільки клінічне значення зниження концентрацій індінавіру не встановлено, магнітуду виявленої фармакокінетичної взаємодії слід брати до уваги, вибираючи схему лікування, в якій є ефавіренз (компонент препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА) та індінавір.
Індінавір/емтрицитабін (800 мг кожні 8 годин/ 200 мг 1 раз на добу)	Індінавір: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Індінавір/тенофовіру дизопроксил (800 мг кожні 8 годин/ 245 мг 1 раз на добу)	Індінавір: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Лопінавір/ритонавір/тенофовіру дизопроксил (400 мг 2 рази на добу/ 100 мг 2 рази на добу/ 245 мг 1 раз на добу)	Лопінавір/ритонавір: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Тенофовір: AUC: ↑32 % (від ↑25 до ↑38) C <sub>max</sub> : ↔	Недостатньо даних, щоб дати рекомендації дозування лопінавіру/ритонавіру при застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Одночасне застосування

	<p>Стіп: ↑51 % (від ↑37 до ↑66)  Вищі концентрації тенофовіру можуть стимулювати розвиток побічних реакцій, включаючи порушення функції нирок.</p>	<p>лопінавіру/ритонавіру 3  препаратом  Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендовано.</p>
<p>Лопінавір/ритонавір (капсули м'які або пероральний розчин)/ефавіренз</p>	<p>Значне зниження експозиції лопінавіру, при якому необхідна корекція дози лопінавіру/ритонавіру. При застосуванні комбінації з ефавірензом і двома НІЗТ, 533/133 мг лопінавіру/ритонавіру (м'які капсули) 2 рази на добу призводить до подібних концентрацій лопінавіру у плазмі крові, як і застосування лопінавіру/ритонавіру (м'які капсули) 400/100 мг 2 рази на добу без ефавірензу (накопичені дані).</p>	
<p>Лопінавір/ритонавір (таблетки)/ефавіренз (400/100 мг 2 рази на добу/600 мг 1 раз на добу) (500/125 мг 2 рази на добу/600 мг 1 раз на добу)</p>	<p>Концентрації лопінавіру: ↓30-40 %  Концентрації лопінавіру: подібні до концентрацій при застосуванні лопінавіру/ритонавіру 400/100 мг 2 рази на добу без ефавірензу. При застосуванні з ефавірензом необхідна корекція дози лопінавіру/ритонавіру.  Стосовно одночасного застосування ефавірензу з низькими дозами ритонавіру в комбінації з інгібіторами протеази див. ритонавір нижче.</p>	
<p>Лопінавір/ритонавір/емтрицитабін</p>	<p>Взаємодії не вивчались.</p>	
<p>Ритонавір/ефавіренз (500 мг 2 рази на добу/600 мг 1 раз на добу)</p>	<p>Ритонавір:  AUC зранку: ↑ 18 % (від ↑ 6 до ↑ 33)  AUC ввечері: ↔  C<sub>max</sub> зранку: ↑24 % (від ↑ 12 до ↑38)  C<sub>max</sub> ввечері: ↔  Стіп зранку: ↑42 % (від ↑9 до ↑ 86)  Стіп ввечері: ↑24 % (від ↑3 до ↑50)  Ефавіренз:  AUC: ↑21 % (від ↑10 до ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑14 % (від ↑4 до ↑26)</p>	<p>Одночасне застосування ритонавіру в дозі 600 мг і препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендовано. При застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА з низькими дозами ритонавіру слід пам'ятати про можливе зростання частоти ефавіренз-асоційованих побічних реакцій (з причини можливої</p>

12  


	<p>Стіп: ↑25 % (від ↑7 до ↑46) (інгібування CYP-опосередкованого окисного метаболізму)</p> <p>При застосуванні ефавірензу з ритонавіром (500 мг або 600 мг 2 рази на добу) дана комбінація переносилась не дуже добре (наприклад, виникали запаморочення, нудота, парестезія, підвищення рівнів печінкових ензимів). Даних щодо переносимості ефавірензу з низькими дозами ритонавіру (100 мг 1 або 2 рази на добу) недостатньо.</p>	фармакодинамічної взаємодії).
Ритонавір/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Ритонавір/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Саквінавір/ритонавір/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Стосовно одночасного застосування ефавірензу з низькими дозами ритонавіру в комбінації з інгібітором протеази див. ритонавір вище.	Недостатньо даних щоб дати рекомендації щодо дозування саквінавіру/ритонавіру при застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Одночасне застосування саквінавіру/ритонавіру і препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендовано. Застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА в комбінації з саквінавіром як єдиним інгібітором протеази не рекомендовано.
Саквінавір/ритонавір/тенофовіру дизопроксил	Не спостерігалися клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії при одночасному застосуванні тенофовіру дизопроксилу з ритонавіром та саквінавіром.	
Саквінавір/ритонавір/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
<b>Антагоністи CCR5</b>		
Маравірок/ефавіренз (100 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	<p>Маравірок: AUC<sub>12год</sub>: ↓45 % (від ↓38 до ↓51) C<sub>max</sub>: ↓51 % (від ↓37 до ↓62) Концентрації ефавірензу не визначали; впливу не очікується.</p>	Слід ознайомитися з інструкцією на препарат, що містить маравірок.
Маравірок/тенофовіру дизопроксил (300 мг 2 рази на добу/ 245 мг 1 раз на добу)	<p>Маравірок: AUC<sub>12год</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Концентрації тенофовіру не визначали; впливу не очікується.</p>	
Маравірок/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
<b>Інгібітор перенесення ланцюга інтегразою</b>		

Ралтегравір/ефавіренз (400 мг разова доза/-)	Ралтегравір: AUC: ↓36 % C <sub>12год</sub> : ↓21 % C <sub>max</sub> : ↓36 % (індукція UGT1A1)	Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА та ралтегравір можна застосовувати одночасно без корекції дозування.
Ралтегравір/тенофовіру дизопроксил (400 мг 2 рази на добу/-)	Ралтегравір: AUC: ↑49 % C <sub>12год</sub> : ↑3 % C <sub>max</sub> : ↑64 % (механізм взаємодії невідомий) Тенофовір: AUC: ↓10 % C <sub>12год</sub> : ↓13 % C <sub>max</sub> : ↓23 %	
Ралтегравір/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
<b>НІЗТ та ННІЗТ</b>		
НІЗТ/ефавіренз	Спеціальні дослідження взаємодій між ефавірензом і НІЗТ (відмінними від ламівудину, зидовудину, тенофовіру дизопроксилу) не проводилися. Клінічно значущі взаємодії не спостерігалися і не очікуються, оскільки НІЗТ та ефавіренз метаболізуються різними шляхами, тому мало ймовірно щоб вони конкурували за ті ж самі ферменти метаболізму та шляхи виведення.	З причини схожості ламівудину та емтрицитабіну (компоненту препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА) їх не слід застосовувати одночасно (див. розділ «Особливості застосування»).
ННІЗТ/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися.	Оскільки підтверджено, що застосування двох ННІЗТ не є сприятливим стосовно ефективності та безпеки, одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА та іншого ННІЗТ не рекомендоване.
Диданозин/тенофовіру дизопроксил	Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу та диданозину призводить до 40 %-60 % зростання системної експозиції диданозину.	Одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тено фовіру дизопроксил КРКА та диданозину не рекомендовано.
Диданозин/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися.	Підвищений системний вплив диданозину може підвищувати ризик виникнення побічних реакцій, асоційованих із диданозином. Рідко повідомлялося про панкреатит та лактацидоз (іноді з летальним наслідком).
Диданозин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	

14



		Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу та диданозину в дозі 400 мг на добу асоційоване зі значущим зниженням кількості CD4 клітин, можливо, через внутрішньо-клітинну взаємодію, що підвищує рівень фосфорильованого (тобто активного) диданозину. Зниження дози диданозину до 250 мг при одночасному застосуванні тенофовіру дизопроксилу асоціювалося з повідомленнями про високі показники вірусологічної неефективності (у ході тестування декількох комбінацій).
<b>Засоби проти вірусу гепатиту С</b>		
Ельбасвір/Гразопревір + Ефавіренц	<p>Ельбасвір: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 45% (Індукція CYP3A4 або P гр – вплив на ельбасвір)</p> <p>Гразопревір: AUC: ↓ 83% Cmax: ↓ 87% (Індукція CYP3A4 або P гр - вплив на гразопревір)</p> <p>Ефавіренц: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	Одночасне застосування ефавіренцу/емтрицитабіну/тен офовіру дизопроксилу з ельбасвіром/гразопревіром протипоказано, оскільки це може призвести до втрати вірусологічної відповіді на ельбасвір/гразопревір. Ця втрата зумовлена значним зниженням концентрації ельбасвіру/гразопревіру в плазмі, яка спричинена індукцією CYP3A4 або P гр. Для додаткової інформації зверніться до інструкції для медичного застосування для ельбасвіру/гразопревіру.
Глекапревір/пібрентасвір/ ефавіренц	Очікується: Глекапревір: ↓ Пібрентасвір: ↓	Одночасне застосування глекапревіру/пібрентасвіру з ефавіренцом, компонентом ефавіренцу/емтрицитабіну/тен офовіру дизопроксилу, може значно знизити концентрацію глекапревіру та пібрентасвіру в плазмі крові, що призводить до зниження терапевтичного ефекту. Не рекомендується одночасне застосування глекапревіру/пібрентасвіру з ефавіренцом/емтрицитабіном/т енофовіру дизопроксилу. Для додаткової інформації зверніться до інструкції для медичного застосування

<p>Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400мг 1 раз на добу) + Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопрксил (600 мг/200 мг/245 мг 1 раз на добу) Ледіпасвір</p>	<p>Ледіпасвір: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) Cmax: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) Cmin: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Софосбувір: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ефавіренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) Cmax: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) Cmin: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)</p>	<p>глекапревіру/пібрентасвіру. Не рекомендується корегувати дозу. Посилення впливу тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопрксилем, у тому числі ниркові розлади. Функції нирок необхідно ретельно перевіряти (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
<p>Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг 1 раз на добу) + Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопрксил (600 мг/200 мг/245 мг 1 раз на добу)</p>	<p>Софосбувір: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67) GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвір: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48) Ефавіренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)</p>	<p>Очікується, що одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопрксил КРКА та софосбувіру/велпатасвіру або софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру призведе до зниження концентрації велпатасвіру та воксилапревіру в плазмі крові. Одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопрксил КРКА та софосбувіру/велпатасвіру або софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
<p>Софосбувір/Велпатасвір/Воксилапревір (400 мг/100 мг/100 мг 1 раз на добу) + Ефавіренц/Емтрицитабін/Тенофовір дизопрксил (600 мг/200 мг/245 мг 1 раз на добу)</p>	<p>Взаємодія вивчалася лише з софосбувіром/велпатасвіром.  Очікується: Воксилапревір: ↓</p>	



Софосбувір (400 мг 1 раз на добу + Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил (600 мг/200 мг/245 мг 1 раз на добу)	Софосбувір: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16) Ефавіренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовір: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) Cmin: ↔	Можливе одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та софосбувіру без корегування дози.
<b>Антибіотики</b>		
Кларитроміцин/ефавіренз (500 мг 2 рази на добу/ 400 мг 1 раз на добу)	Кларитроміцин: AUC: ↓39 % (від ↓30 до ↓46) Cmax: ↓26 % (від ↓15 до ↓35) Кларитроміцин 14-гідроксиметаболіт: AUC: ↑34 % (від ↑18 до ↑53) Cmax: ↑49 % (від ↑32 до ↑69) Ефавіренз: AUC: ↔ Cmax: ↑11 % (від ↑3 до ↑19) (індукція CYP 3A4) У 46 % неінфікованих волонтерів, які отримували ефавіренз і кларитроміцин, виникало висипання.	Клінічне значення таких змін рівнів кларитроміцину у плазмі крові не відоме. Можна розглянути питання про застосування альтернативного препарату кларитроміцину (наприклад, азитроміцин). Інші макролідні антибіотики, такі як еритроміцин, у комбінації з Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не вивчалися.
Кларитроміцин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Кларитроміцин/тенофовір у дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
<b>Антимікобактеріальні засоби</b>		
Рифабутин/ефавіренз (300 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Рифабутин: AUC: ↓ 38% (↓ 28 to ↓ 47) Cmax: ↓ 32% (↓ 15 to ↓ 46) Cmin: ↓ 45% (↓ 31 to ↓ 56) Ефавіренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 12% (↓ 24 to ↑ 1) (CYP3A4 індукція)	Добову дозу рифабутину слід підвищити на 50 % при застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Слід розглянути питання про збільшення дози рифабутину в 2 рази при застосуванні у схемах лікування, коли рифабутин слід приймати 2 або 3 рази на тиждень у комбінації з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Клінічний ефект такого
Рифабутин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Рифабутин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	

		коригування дози належно не оцінювався. При корекції дози слід враховувати індивідуальну переносимість та вірусологічну відповідь (див. розділ «Фармакокінетика»).
Рифампіцин/ефавіренз (600 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Ефавіренз: AUC: ↓ 26% (↓ 15 to ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 to ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 to ↓ 46) (індукція CYP3A4 та CYP2B6)	При застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА з рифампіцином пацієнтам з масою тіла ≥ 50 кг додаткова доза ефавірензу 200 мг/добу (загалом 800 мг) може забезпечити експозицію, що досягається при дозі ефавірензу 600 мг без рифампіцину. Клінічний ефект такого коригування дози належно не оцінювався. При корекції дози слід враховувати індивідуальну переносимість та вірусологічну відповідь (див. розділ «Фармакокінетика»). Не рекомендовано коригувати дозу рифампіцину при застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА.
Рифампіцин/тенофовіру дизопроксил (600 мг 1 раз на добу/ 245 мг 1 раз на добу)	Рифампіцин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Рифампіцин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
<b>Противірикові засоби</b>		
Ітраконазол/ефавіренз (200 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Ітраконазол : AUC: ↓ 39% (↓ 21 to ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 to ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 to ↓ 58) ( зниження концентрацій ітраконазол: індукція CYP3A4) Гідроксіітраконазол: AUC: ↓ 37% (↓ 14 to ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 to ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 to ↓ 60) Ефавіренз: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Оскільки немає рекомендацій стосовно дози ітраконазолу при застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА, слід розглянути питання про альтернативне противірикове лікування.
Ітраконазол/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Ітраконазол/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Позаконазол/ефавіренз (-/400 мг 1 раз на добу)	Позаконазол: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 %	

	(індукція УДФ-глюкуронілтрансферази)	офовіру дизопроксил КРКА слід уникати, за винятком випадків, коли користь перевищує ризик.
Позаконазол/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Позаконазол/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Вориконазол/ефавіренз (200 мг 2 рази на добу/ 400 мг 1 раз на добу)	Вориконазол: AUC: ↓77 % Cmax: ↓61 % Ефавіренз: AUC: ↑44 % Cmax: ↑ 38 % (конкуруюче інгібування окислюваного метаболізму) Одночасне застосування стандартних доз ефавірензу та вориконазолу протипоказане.	Оскільки Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА є комбінованим препаратом з фіксованою дозою, дозу ефавірензу змінити неможливо; тому не можна застосовувати одночасно Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та вориконазол.
Вориконазол/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Вориконазол/тенофовіру дизопроксилу	Взаємодії не вивчалися.	
<b>Протималарійні засоби</b>		
Артемедер/лумефантрин/ефавіренз (20/120 мг таблетка, 6 доз по 4 таблетки кожні 3 дні/ 600 мг 1 раз на добу)	Артемедер: AUC: ↓51 % Cmax: ↓21 % Дигідроартемезинін (активний метаболіт): AUC: ↓46 % Cmax: ↓38 % Лумефантрин: AUC: ↓21 % Cmax: ↔ Ефавіренз: AUC: ↓17 % Cmax: ↔ (індукція CYP3A4)	Оскільки зменшення концентрацій артемедеру, дигідроартемезиніну або лумефантрину може вплинути на зниження антималарійного ефекту, рекомендовано обережно застосовувати одночасно з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА артемедер/лумефантрин.
Артемедер/лумефантрин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Артемедер/лумефантрин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Атоваквон і прогуанілу гідрохлорид/ефавіренз (250/100 мг разова доза/ 600 мг 1 раз на добу)	Атоваквон: AUC: ↓75 % (від ↓62 до ↓84) Cmax: ↓44 % (від ↓20 до ↓61) Прогуаніл: AUC: ↓43 % (від ↓7 до ↓65) Cmax: ↔	Одночасного застосування атоваквону/прогуанілу з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА слід уникати, за можливості.
Атоваквон і прогуанілу гідрохлорид/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Атоваквон і прогуанілу гідрохлорид/тенофовіру дизопроксилу	Взаємодії не вивчалися.	
<b>ПРОТИСУДОМНІ ПРЕПАРАТИ</b>		
Карбамазепін/ефавіренз	Карбамазепін:	Немає рекомендацій щодо

(400 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	AUC: ↓27 % (від ↓20 до ↓33) C <sub>max</sub> : ↓20 % (від ↓15 до ↓24) C <sub>min</sub> : ↓35 % (від ↓24 до ↓44) Ефавіренз: AUC: ↓36 % (від ↓32 до ↓40) C <sub>max</sub> : ↓21 % (від ↓15 до ↓26) C <sub>min</sub> : ↓47 % (від ↓41 до ↓53) (зниження концентрацій карбамазепіну: індукція CYP3A4; зниження концентрацій ефавірензу: індукція CYP3A4 та CYP2B6). Одночасне застосування вищих доз ефавірензу або карбамазепіну не вивчалось.	застосування карбамазепіну та препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Слід розглянути питання про застосування альтернативного протисудомного препарату. Слід періодично перевіряти рівні карбамазепіну.
Карбамазепін/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Карбамазепін/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Фенітоїн, фенобарбітал та інші протисудомні препарати, що є субстратами ізоферментів CYP450.	Взаємодія з ефавірензом, емтрицитабіном або тенофовіру дизопроксилем не вивчалася. Існує можливість зниження або підвищення плазмових концентрацій фенітоїну, фенобарбіталу та інших протисудомних засобів, що є субстратами ізоферментів CYP450, при застосуванні з ефавірензом.	При застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА з протисудомним препаратом, що є субстратом ізоферментів CYP450, слід періодично визначати рівні протисудомного препарату.
Вальпроєва кислота/ефавіренз (250 мг 2 рази на добу/600 мг 1 раз на добу)	Немає клінічно значущого впливу на фармакокінетику ефавірензу. Обмежені дані вказують на відсутність клінічно значущого впливу на фармакокінетику вальпроєвої кислоти.	Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та вальпроєву кислоту можна застосовувати одночасно без коригування дози. Стан пацієнтів необхідно спостерігати щодо контролю судом.
Вальпроєва кислота/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Вальпроєва кислота/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Вігабатрин/ефавіренз Габапентин/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Клінічно значущі взаємодії не очікуються, оскільки вігабатрин і габапентин виводяться лише у незміненому вигляді з сечею, тому є малоймовірною конкуренція з ефавірензом за ті ж самі метаболічні ферменти та шляхи виведення.	Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та вігабатрин або габапентин можна застосовувати одночасно без коригування дози.
Вігабатрин/емтрицитабін Габапентин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	

20  


Вігabatрин/тенофовіру дизопроксил Габapентин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
<b>АНТИКОАГУЛЯНТИ</b>		
Варфарин/ефавіренз Аценокумарол/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Плазмові концентрації та ефекти варфарину або аценокумаролу потенційно підвищуються або знижуються ефавірензом.	При одночасному застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА може знадобитися корекція дози варфарину або аценокумаролу.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
<b>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)</b>		
Сертралін/ефавіренз (50 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Сертралін: AUC: ↓39% (від ↓27 до ↓50) Cmax: ↓29% (від ↓15 до ↓40) Cmin: ↓46% (від ↓31 до ↓58) Ефавіренз: AUC: ↔ Cmax: ↑11% (від ↑6 до ↑16) Cmin: ↔ (індукція CYP3A4)	При одночасному застосуванні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА дозу сертраліну підвищують в залежності від клінічної відповіді.
Сертралін/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Сертралін/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Пароксетин/ефавіренз (20 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Пароксетин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ефавіренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та пароксетин можна застосовувати одночасно без коригування дози.
Пароксетин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Пароксетин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Флуоксетин/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Оскільки флуоксетин та пароксетин мають схожі профілі метаболізму (наприклад, сильний інгібуючий вплив на CYP2D6), очікується подібна відсутність взаємодії з флуоксетином.	Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та флуоксетин можна застосовувати одночасно без коригування дози.
Флуоксетин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Флуоксетин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
<b>Інгібітори повторного захоплення норепінефрину та допаміну</b>		
Бупропіон/ефавіренз (150 мг разова доза, з пролонгованим вивільненням/600 мг	Бупропіон: AUC: ↓55 % (від ↓48 до ↓62) Cmax: ↓34 % (від ↓21 до ↓47) Гідроксибупропіон:	Збільшення дози бупропіону повинно залежати від клінічної відповіді, але не слід перевищувати максимальну

1 раз на добу)	AUC: ↔ Cmax: ↑ 50 % (від ↑20 до ↑80) (індукція CYP2B6)	рекомендовану дозу. Немає необхідності в корекції дози ефавірензу.
Бупропіон/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Бупропіон/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	

### СЕРЦЕВОСУДИННІ ПРЕПАРАТИ

#### Блокатори кальцієвих каналів

Дилтіазем/ефавіренз (240 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Дилтіазем: AUC: ↓69 % (від ↓55 до ↓79) Cmax: ↓60 % (від ↓50 до ↓68) Cmin: ↓63 % (від ↓44 до ↓75) Дезацитил дилтіазем: AUC: ↓75 % (від ↓59 до ↓84) Cmax: ↓64 % (від ↓57 до ↓69) Cmin: ↓62 % (від ↓44 до ↓75) N-монодезметил дилтіазем: AUC: ↓37 % (від ↓17 до ↓52) Cmax: ↓28 % (від ↓7 до ↓44) Cmin: ↓37 % (від ↓17 до ↓52) Ефавіренз: AUC: ↑11 % (від ↑5 до ↑18) Cmax: ↑16 % (від ↑6 до ↑26) Cmin: ↑13 % (від ↑1 до ↑26) (індукція CYP3A4) Підвищення фармакокінетичних показників ефавірензу не вважається клінічно значущим.	При одночасному застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА дозу дилтіазему слід коригувати залежно від клінічної відповіді (див. інструкцію на дилтіазем).
Дилтіазем/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	При одночасному застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА дозу блокатора кальцієвих каналів слід коригувати залежно від клінічної відповіді (див. інструкцію на препарат)
Дилтіазем/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Верапаміл, фелодипін, ніфедипін, нікардипін	Взаємодії з ефавірензом, емтрицитабіном та тенофовіру дизопроксилем не вивчалися. При одночасному застосуванні ефавірензу з блокаторами кальцієвих каналів, що є субстратами ферменту CYP3A4, можливе зниження плазмової концентрації блокатора кальцієвих каналів.	

### ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ РІВНІ ЛІПІДІВ

#### Інгібітори ГМГ-КоА редуктази

Аторвастатин/ефавіренз (10 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Аторвастатин: AUC: ↓43 % (від ↓34 до ↓50) Cmax: ↓12 % (від ↓1 до ↓26) 2-гідрокси аторвастатин: AUC: ↓35 % (від ↓13 до ↓40) Cmax: ↓13 % (від ↓0 до ↓23) 4-гідрокси аторвастатин: AUC: ↓4 % (від ↓0 до ↓31)	Слід періодично перевіряти рівні холестерину. При одночасному застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА може бути необхідним коригування дози
--	--	--

*Handwritten signature*

	Стах: ↓47 % (від ↓9 до ↓51) Загалом активні інгібітори ГМГ-КоА редуктази: AUC: ↓34 % (від ↓21 до ↓41) Стах: ↓20 % (від ↓2 до ↓26)	аторвастатину (див. інструкцію на аторвастатин).
Аторвастатин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Аторвастатин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Правастатин/ефавіренз (400 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (від ↓ 26 до ↓ 57) Стах: ↓ 18 % (від ↓ 59 до ↓ 12)	Слід періодично перевіряти рівні холестерину. При одночасному застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА може бути необхідним коригування дози правастатину (див. інструкцію на правастатин).
Правастатин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Правастатин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Симвастатин/ефавіренз (40 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (від ↓ 62 до ↓ 73) Стах: ↓ 76 % (від ↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова кислота: AUC: ↓ 58 % (від ↓ 39 до ↓ 68) Стах: ↓ 51 % (від ↓ 32 до ↓ 58) Загалом активні інгібітори ГМГ-КоА редуктази: AUC: ↓ 60 % (від ↓ 52 до ↓ 68) Стах: ↓ 62 % (від ↓ 55 до ↓ 78) Одночасне застосування ефавірензу з аторвастатином, правастатином або симвастатином не впливало на показники AUC та Стах ефавірензу.	Слід періодично перевіряти рівні холестерину. При одночасному застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА може бути необхідним коригування дози симвастатину (див. інструкцію на симвастатин).
Симвастатин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Симвастатин/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Розувастатин/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Розувастатин виводиться переважно у незміненому вигляді з калом, тому взаємодія з ефавірензом не очікується.	Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та розувастатин можна застосовувати одночасно без коригування дози.
Розувастатин/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Розувастатин/тенофовіру дизопроксилу	Взаємодії не вивчалися.	
<b>ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Перорально: Етинілестрадіол + норгестамін/ефавіренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз на	Етинілестрадіол: AUC: ↔ Стах: ↔ Сmin: ↓8 % (від ↑ 14 до ↓25)	Додатково до гормональних контрацептивів слід використовувати надійний бар'єрний метод контрацепції

добу/600 мг 1 раз на добу)	Норелгестормін (активний метаболіт): AUC: ↓ 64 % (від ↓ 62 до ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (від ↓ 39 до ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (від ↓ 79 до ↓ 85) Леновогестрел (активний метаболіт): AUC: ↓ 83 % (від ↓ 79 до ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (від ↓ 77 до ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (від ↓ 80 до ↓ 90) (індукція метаболізму) Ефавіренз: відсутність клінічно значущої взаємодії. Клінічне значення таких ефектів невідоме.	(див. розділ « Застосування в період вагітності або годування груддю»).
Етинілестрадіол/тенофові ру дизопроксил (-/245 мг 1 раз на добу)	Етинілестрадіол: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Норгестамін/етинілестраді ол/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Ін'єкції: Депомедроксипрогестерон у ацетат (ДМПА)/ефавіренз (150 мг в/м разова доза ДМПА)	У тримісячному дослідженні взаємодій не спостерігалось суттєвих відмінностей показників фармакокінетики медроксипрогестерону (МПА) у пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію з ефавірензом, і які не отримували антиретровірусне лікування. Подібні результати спостерігали інші дослідники, хоча плазмові рівні МПА були більше варіабельними у другому дослідженні. В обох дослідженнях рівні прогестерону у плазмі крові у пацієнтів, які отримували ефавіренз та ДМПА, залишалися низькими, що свідчить про пригнічення овуляції.	Оскільки даних дуже мало, додатково до гормональних контрацептивів слід використовувати надійний бар'єрний метод контрацепції (див. розділ « Застосування в період вагітності або годування груддю»).
ДМПА/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
ДМПА/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Імплант: Етоногестрел/ефавіренз	Можливе зниження експозиції етоногестрелу (індукція СYP3A4). У постмаркетинговий період були поодинокі випадки неефективності контрацепції у пацієнтів, які застосовували	Додатково до гормональних контрацептивів слід використовувати надійний бар'єрний метод контрацепції (див. розділ « Застосування в період вагітності або годування груддю»).

24



	етоногестрел з ефавірензом.	
Етоногестрел/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	
Етоногестрел/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
<b>ІМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Імуносупресори, що метаболізуються СYP3A4 (наприклад, циклоспорин, такролімус, сіролімус)/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Можливе зниження експозиції імуносупресора (індукція СYP3A4). Не передбачається, що імуносупресори будуть впливати на експозицію ефавірензу.	Може бути необхідним коригування дози імуносупресора. На початку та в кінці лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА рекомендовано проводити ретельний моніторинг концентрації імуносупресора протягом принаймні 2 тижнів (до досягнення стабільних концентрацій).
Такролімус/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил (0,1 мг/кг 1 раз на добу/ 200 мг/245 мг 1 раз на добу)	Такролімус: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24год</sub> : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24год</sub> : ↔ Тенофовіру дизопроксил: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24год</sub> : ↔	
<b>ОПОЇДИ</b>		
Метадон/ефавіренз (35-100 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (від ↓ 33 до ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (від ↓ 25 до ↓ 59) (індукція СYP3A4) У дослідженні з участю ВІЛ-інфікованих ін'єкційних наркоманів одночасне застосування ефавірензу та метадону призводило до зниження плазмових рівнів метадону та появи ознак відміни опіатів. Для полегшення симптомів відміни дозу метадону підвищували в середньому на 22 %.	Слід уникати одночасного застосування з ефавірензом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксиллом через ризик подовження інтервалу QTc (див. розділ «Протипоказання»).
Метадон/тенофовіру дизопроксил (40-110 мг 1 раз на добу/ 245 мг 1 раз на добу)	Метадон: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Метадон/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	



Бупренорфін/наллоксон/ефавіренз	Бупренорфін: AUC: ↓50 % Норбупренорфін: AUC: ↓71 % Ефавіренз: Немає клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії.	Хоча експозиція бупренорфіну знижується, симптомів відміни не спостерігалось. При одночасному застосуванні з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА коригування дози бупренорфіну може бути непотрібним.
Бупренорфін/наллоксон/емтрицитабін	Взаємодії не вивчалися.	
Бупренорфін/наллоксон/тенофовіру дизопроксил	Взаємодії не вивчалися.	

<sup>1</sup> Преобладающий циркулирующий метаболит софосбувира.

#### Дослідження, що проводилися з іншими препаратами

Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій коли ефавіренз застосовували разом з азитроміцином, цетиризином, фозампренавіром/ритонавіром, лоразепамом, зидовудином, антацидами, що містять гідроксид магнію/алюмінію, фамотидином або флуконазолом. Можливість взаємодії з ефавірензом або іншими азольними противірусними засобами (наприклад, кетоконазолом), не вивчалася. Не виявлено клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні емтрицитабіну зі ставудином, зидовудином або фамцикловіром, а також клінічно значущої взаємодії при одночасному прийомі тенофовіру дизопроксилу з емтрицитабіном або рибавірином.

#### **Особливості застосування.**

##### Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Оскільки препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА є комбінованим препаратом, його не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять такі самі діючі речовини – емтрицитабін або тенофовіру дизопроксил. Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не слід застосовувати з препаратами, що містять ефавіренз, за винятком випадків, коли необхідна корекція дози (наприклад, при застосуванні з рифампіцином) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). З причини аналогічності емтрицитабіну препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину (наприклад, ламівудин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Також препарат не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксилом або препаратами, що містять тенофовіру алафеномід.

Одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА і діданозину не рекомендовано (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та софосбувіру/велпатасвіру або софосбувіру/велпатасвіру/воксілапревіру не рекомендоване, оскільки внаслідок зниження концентрації велпатасвіру та воксілапревіру при одночасному прийомі з ефавірензом знижується терапевтичний ефект комбінації софосбувір/велпатасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір. Немає даних стосовно безпеки та ефективності застосування ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил у комбінації з іншими противірусними препаратами.

Одночасне застосування з екстрактом гінкго білоба не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

##### Перехід від схеми противірусного лікування, що включає інгібітор протеази

Наявні дані вказують на те, що у пацієнтів при переході від схеми противірусного лікування, яка включає інгібітор протеази, до застосування ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил може знижуватися відповідь на терапію (див. розділ «Фармакодинаміка»). За станом таких пацієнтів слід уважно спостерігати стосовно підвищення вірусного навантаження і (оскільки профіль безпеки застосування ефавірензу та інгібіторів протеази

відрізняється) побічних реакцій.

#### Опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримують препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА або будь-яку іншу противірусну терапію, можуть розвиватися опортуністичні інфекції або інші ускладнення ВІЛ-інфекції. З цієї причини лікар повинен проводити ретельне клінічне спостереження за станом пацієнтів з ВІЛ-асоційованими захворюваннями.

#### Передача ВІЛ

Пацієнту слід пояснити, що противірусні препарати, у тому числі Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА, не захищають від ризику передачі ВІЛ іншим людям при статевому контакті або через кров. Слід продовжувати дотримуватися відповідних заходів безпеки.

#### Вплив прийому їжі

Застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА під час прийому їжі може посилювати експозицію ефавірензу (див. розділ «Фармакокінетика») та призводити до зростання частоти виникнення побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат рекомендовано застосовувати на порожній шлунок, бажано перед сном.

#### Захворювання печінки

Фармакокінетика, безпека та ефективність ефавіренз/емтрицитабін/теніфовіру дизопроксилу у пацієнтів з серйозними захворюваннями печінки не встановлені (див. розділ «Фармакокінетика»). Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА протипоказаний пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання») і не рекомендований пацієнтам з порушеннями функції печінки середнього ступеня тяжкості. Оскільки ефавіренз метаболізується головним чином системою цитохрому Р450 (СYP450), слід з обережністю застосовувати препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА пацієнтам із легкими порушеннями функції печінки. Стан таких пацієнтів потрібно ретельно спостерігати стосовно появи побічних ефектів ефавірензу, особливо симптомів з боку нервової системи. З періодичними інтервалами слід проводити лабораторні аналізи для оцінки перебігу захворювання печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції печінки, включаючи хронічний активний гепатит, у ході комбінованої противірусної терапії підвищується частота патологічних змін функції печінки; стан таких пацієнтів слід спостерігати відповідно до стандартної практики. При ознаках погіршення перебігу захворювання печінки або стійкого підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові (більше в 5 разів за верхню межу норми), слід співставити переваги продовження лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та потенційні ризики вираженої гепатотоксичності. Стосовно таких пацієнтів слід розглянути питання про тимчасове припинення або відміну лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які отримують лікування іншими препаратами, що асоційовані з розвитком гепатотоксичності, рекомендовано контролювати рівні печінкових ферментів.

#### *Реакції з боку печінки*

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про печінкову недостатність у пацієнтів з відсутністю в анамнезі захворювань печінки або відомих факторів ризику (див. розділ «Побічні реакції»). У всіх пацієнтів (незалежно від наявності порушення функції печінки або факторів ризику) слід розглянути питання про моніторинг рівнів ферментів печінки.

#### *Пацієнти з ВІЛ і ко-інфекцією вірусу гепатиту В (ВГВ) або С (ВГС)*

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують комбіновану противірусну терапію, мають підвищений ризик розвитку тяжких та потенційно летальних побічних реакцій з боку печінки.

Лікар повинен керуватися поточними рекомендаціями щодо лікування ВІЛ для проведення оптимальної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ.

У випадку одночасної противірусної терапії гепатиту В або С слід ознайомитися з відповідними інструкціями на препарати, що застосовуються.

Безпека та ефективність застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру



дизопроксил КРКА для лікування хронічної інфекції ВГВ не досліджувалися. У дослідженнях фармакодинаміки емтрицитабін та тенофовір окремо і в комбінації продемонстрували активність проти ВГВ (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Невеликий клінічний досвід свідчить про активність проти ВГВ у емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу при їх застосуванні у комбінованій противірусній терапії для контролю ВІЛ інфекції. Відміна препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у пацієнтів з ВІЛ та ВГВ може призводити до різкого тяжкого загострення гепатиту. Пацієнти з ВІЛ та ВГВ, які припинили лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА, повинні бути під ретельним клінічним та лабораторним спостереженням протягом принаймні 4 місяців після закінчення терапії. При необхідності лікування гепатиту В може бути відновлено. Для пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки або цирозом припинення лікування не рекомендується, оскільки посттерапевтичне загострення гепатиту може призводити до декомпенсації функції печінки.

#### Подовження інтервалу QTc

Подовження інтервалу QTc спостерігалось при застосуванні ефавірензу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»). Для пацієнтів групи підвищеного ризику виникнення тахікардії типу «спірует», або що приймають препарати, які спричиняють тахікардію типу «спірует», необхідно розглянути альтернативну терапію.

#### Симптоми з боку психіки

Про побічні реакції з боку психіки повідомлялось у пацієнтів, які отримували лікування ефавірензом. Пацієнти з психічними розладами в анамнезі мають вищий ризик розвитку серйозних побічних реакцій з боку психіки. Зокрема, тяжка депресія виникала частіше у пацієнтів з депресією в анамнезі. У постмаркетинговому періоді повідомлялося про тяжку депресію, летальний наслідок через суїцид, марення та психозоподібну поведінку. Необхідно інформувати пацієнтів про те, що у разі появи симптомів тяжкої депресії, психозу або суїцидальних думок вони повинні негайно звернутися до лікаря, щоб установити, чи пов'язані ці симптоми з прийомом ефавірензу, і якщо це підтвердиться, визначити, чи переважає користь від продовження лікування над ризиком (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Симптоми з боку нервової системи

Про симптоми, включаючи (але не обмежуючись) запаморочення, безсоння, сонливість, погіршення концентрації уваги та патологічні сни, часто повідомлялось у пацієнтів, які отримували ефавіренз у дозі 600 мг у клінічних дослідженнях. Запаморочення часто виникало у клінічних дослідженнях застосування емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу. Про головний біль повідомлялося у ході досліджень емтрицитабіну (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми з боку нервової системи, що асоційовані із застосуванням ефавірензу, зазвичай виникали у перші 1-2 дні і зникали, як правило, після перших 2-4 тижнів лікування. Пацієнтів необхідно поінформувати, що такі симптоми, що часто виникають, імовірно, зникнуть при продовженні лікування і не передбачають послідуєчого розвитку будь-яких симптомів з боку психіки, що виникають менш часто.

#### Судоми

При застосуванні ефавірензу конвульсії спостерігалися у пацієнтів із судомами в анамнезі. Пацієнти, які отримують одночасно протисудомні препарати, що метаболізуються переважно печінкою (такі як фенітоїн, карбамазепін та фенобарбітал), можуть потребувати періодичного моніторингу їх рівнів у плазмі. При дослідженні взаємодії лікарських препаратів плазмові концентрації карбамазепіну знижувалися при одночасному застосуванні карбамазепіну з ефавірензом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Запобіжні заходи повинні бути вжиті для всіх пацієнтів із судомами в анамнезі.

#### Порушення функції нирок

Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендований пацієнтам з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступенів (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). У пацієнтів із такими станами при застосуванні комбінованих таблеток неможливо відкоригувати дозу емтрицитабіну і тенофовіру дизопроксилу (див. розділ «Спосіб

застосування та дози» і «Фармакокінетика»). Слід уникати застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА, якщо одночасно призначено або недавно проводилось лікування нефротоксичним препаратом. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та нефротоксичних препаратів (наприклад аміноглікозиди, амфотеріцин В, фоскарнет, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір, інтерлейкін-2), тоді необхідно перевіряти функцію нирок щотижня (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Випадки гострої ниркової недостатності після початку прийому високих доз або декількох нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) були заєстровані у пацієнтів з фактором ризику порушення функції нирок, що отримували тенофовір. При одночасному застосуванні Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та НПЗЗ необхідний належний контроль функції нирок.

Були випадки розвитку ниркової недостатності, порушень функції нирок, підвищення рівня креатиніну, гіпофосфатемії та проксимальної тубулопатії (включаючи синдром Фанконі) при застосуванні тенофовіру дизопроксилу у клінічній практиці (див. розділ «Побічні реакції»).

Перед початком лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у всіх пацієнтів рекомендовано визначати кліренс креатиніну, а також контролювати функцію нирок (кліренс креатиніну та рівень фосфату в сироватці крові) через два-чотири тижні лікування, через три місяці лікування та кожні три-шість місяців. У пацієнтів з порушеннями функції нирок в анамнезі або при наявності ризику їх розвитку, необхідно збільшити частоту перевірок функції нирок.

Якщо концентрація фосфату у сироватці крові складає  $< 1,5$  мг/дл ( $0,48$  ммоль/л) або кліренс креатиніну знижується до  $< 50$  мл/хв у пацієнта, що отримує терапію препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА, повторну оцінку функції нирок необхідно перевіряти протягом 1 тижня, у тому числі перевіряти рівень глюкози та калію у сироватці крові та рівень глюкози у сечі (див. розділ «Побічні реакції», проксимальна тубулопатія). Оскільки при застосуванні комбінації ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил неможливо змінити інтервал прийому для окремих компонентів, терапія даною комбінацією має бути призупинена у пацієнтів з кліренсом креатиніну  $< 50$  мл/хв або концентрацією фосфату у сироватці крові  $< 1$  мг/дл ( $0,32$  ммоль/л). Необхідність призупинення лікування слід розглянути при прогресуючому зниженні функції нирок без видимої причини. Якщо необхідно скорегувати дозу або відмінити прийом одного з компонентів препарату, то ефавіренз, емтрицитабін, тенофовіру дизопроксил слід приймати окремо.

#### Вплив на кістки

Тенофовіру дизопроксил також може спричиняти зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Під час проведення 144-тижневого контрольованого клінічного дослідження комбінації тенофовіру дизопроксилу та ставудином і комбінації ламівудина та ефавірензу у пацієнтів, що не отримували антиретровірусну терапію, незначне зниження МЩКТ хребта та стегна спотерігалось у обох групах. Зменшення МЩКТ хребта і зміни в біомаркерах кісток відносно базової лінії були значно більшими у групі терапії тенофовіром дизопроксилем на 144 тижні. Зменшення МЩКТ стегна було значно більшим у цій групі до 96 тижня. Однак підвищений ризик переломів або інших клінічно значущих аномалій не був відмічений після 144 тижнів.

Інші дослідження (проспективні та методом поперечних зрізів), найбільш помітне зменшення МЩКТ було у пацієнтів, що приймали тенофовір дизопроксил як частину схеми разом з посиленням інгібітором протеази. Необхідно розглянути альтернативну терапію для пацієнтів з остеопорозом, у зв'язку з високим ризиком переломів.

Патологічні зміни кісткової тканини, такі як остеомаліяція, які можуть проявлятися постійним або посилюючим болем у кістках і нечасто призводять до переломів, можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією, спричиненою тенофовіром дизопроксилем (див. розділ «Побічні реакції»).

Загалом, з огляду на патологічні зміни кісткової тканини, пов'язані з тенофовіром дизопроксилем, і обмеженими довгостроковими даними про вплив тенофовіру дизопроксилу

на здоров'я кісток і ризик переломів, слід розглянути альтернативні схеми лікування для пацієнтів з остеопорозом, які мають високий ризик розвитку переломи.

Якщо є підозри або виявленні патологічні зміни кісткової тканини, слід провести відповідні консультації.

#### Реакції з боку шкіри

При окремому застосуванні компонентів препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА повідомлялося про висипання від легкого до помірного ступеня тяжкості. Висипання, пов'язане із застосуванням ефавірензу, зазвичай зникало при продовженні лікування. Застосування відповідних антигістамінів та/або кортикостероїдів може покращувати переносимість і прискорювати зникнення висипання. Тяжка форма висипання, асоційована з утворенням пухирів, вологої десквамації або виразок, спостерігалась у менше 1 % пацієнтів при лікуванні ефавірензом. Мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона спостерігалися з частотою 0,1 %. Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА слід відмінити у пацієнтів із тяжкою формою висипання, що характеризується пухирями, десквамацією, враженням слизових оболонок або лихоманкою. Досвід застосування ефавірензу пацієнтам, яким було відмінено інший препарат класу ННІЗТ, обмежений. Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендовано застосовувати у пацієнтів з небезпечними для життя реакціями з боку шкіри (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона), що виникали у період застосування ННІЗТ.

#### Вага та метаболічні параметри

Під час антиретровірусної терапії можливе збільшення маси тіла та рівнів ліпідів і глюкози в крові. Такі зміни можуть бути частково пов'язані з контролем за захворюванням та способом життя. Повідомлялося про випадки впливу терапії на рівень жирів, але немає суттєвих доказів, що збільшення маси тіла пов'язане з лікуванням. Слід вимірювати рівень сировоткових ліпідів та глюкозу крові відповідно до існуючих рекомендацій терапії ВІЛ-інфекції. Ліпідні порушення слід коригувати відповідно до клінічного стану.

#### Мітохондріальна дисфункція

Аналоги нуклеозидів і нуклеотидів *in vitro* та *in vivo* були причиною різних мітохондріальних ушкоджень, що були найбільш виражені при прийомі ставудину, ліданозиду та зидовудину. Повідомлялося про порушення функції мітохондрій у ВІЛ-негативних дітей, на яких впливали нуклеозидні аналоги *in utero* та/або у постнатальному періоді. Спостерігалися наступні основні побічні реакції: гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та порушення метаболізму (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто мають тимчасовий характер. Повідомлялося про деякі пізні неврологічні порушення (артеріальна гіпертензія, конвульсії, патологічна поведінка). Дотепер точно невідомо, чи є неврологічні порушення тимчасовими або постійними. Стосовно кожної дитини (навіть ВІЛ-негативної), на яку впливали *in utero* нуклеотидні та нуклеозидні аналоги, слід проводити подальше клінічне та лабораторне спостереження, а у випадку появи відповідних ознак або симптомів – провести повне обстеження щодо можливої мітохондріальної дисфункції. Ці дані не впливають на діючі національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів у вагітних жінок для попередження вертикальної передачі ВІЛ.

#### Синдром імунної реактивації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом на момент призначення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ), запальні реакції на безсимптомні або залишкові опортуністичні патогени можуть виникати частіше і бути причиною виникнення серйозних клінічних станів або загострення симптомів. В основному такі реакції спостерігаються протягом перших кілька тижнів або місяців проведення КАРТ. Важливим прикладом є цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або локальні мікобактеріальні інфекції та пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*. Будь-які симптоми запалення повинні бути у разі необхідності оцінені і призначене відповідне лікування.

Також повідомлялося про аутоімунні порушення (наприклад, базедова хвороба та аутоімунний гепатит) при імунній реактивації; однак період часу до виникнення порушення був різним і такі реакції можуть виникати через багато місяців після початку лікування.

#### Остеонекроз

Хоча і вважається, що етіологія є багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, зловживання алкоголем, тяжку імуносупресію, високий індекс маси тіла), випадки остеонекрозу спостерігали переважно у пацієнтів із вираженими проявами ВІЛ-інфекції та/або у випадку тривалої КАРТ. Пацієнтам слід повідомити про необхідність звернутися до лікаря при виникненні болю в суглобах, відчуття скутості або утрудненні руху в суглобах.

#### Пацієнти з мутаціями ВІЛ-1

Слід уникати застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА пацієнтам з мутаціями K65R, M184V/I або K103N ВІЛ-1 (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Показання»).

#### Літній вік

Застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не вивчалось у пацієнтів віком від 65 років. Більш імовірно, що у людей літнього віку функція печінки або нирок є ослабленою, тому слід з обережністю проводити лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у таких пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Застосування в період вагітності або годування груддю.*

##### Жінки репродуктивного віку

Жінки, які отримують препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА, мають запобігати вагітності. Жінкам репродуктивного віку перед початком лікування препаратом слід виконати тест на вагітність.

##### Контрацепція у чоловіків і жінок

Завжди слід застосовувати бар'єрний метод у комбінації з іншими засобами контрацепції (наприклад, пероральними або іншими гормональними контрацептивами) під час лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА. Оскільки ефавіренз має тривалий період напіввиведення, рекомендовано застосовувати відповідні методи контрацепції протягом 12 тижнів після припинення застосування препарату.

##### Вагітність

*Ефавіренз.* У ретроспективних повідомленнях було 7 випадків, що узгоджувалися з дефектом нервової трубки, включаючи менінгомієлоцеле; всі ці випадки стосувалися матерів, які у І триместрі вагітності отримували схему лікування, що включала ефавіренз. Причинний взаємозв'язок між такими явищами і застосуванням ефавірензу не встановлений, а загальна кількість вагітних жінок, які отримували лікування ефавірензом, невідома.

Оскільки дефект нервової трубки виникає протягом перших 4 тижнів фетального розвитку (до закриття нервової трубки), потенційний ризик стосується жінок, які застосовують ефавіренз протягом І триместру вагітності.

Станом на липень 2013 року до Анतिретровірусного Реєстру Вагітностей (Antiretroviral Pregnancy Registry) надійшло 904 повідомлень про експозицію ефавірензу (компонент в схемі лікування) у І триместрі вагітності з послідуочим народженням 766 живих дітей. У однієї дитини був дефект нервової трубки, а частота і характер інших вроджених патологій були подібними до таких показників у дітей з експозицією схем лікування, до яких не входив ефавіренз, а також у ВІЛ-негативних дітей групи контролю. Частота дефекту нервової трубки у загальній популяції становить 0,5-1 випадок на 1000 живих новонароджених.

При введенні ефавірензу мавпам спостерігалися мальформації у плода.

##### *Емтрицитабін та тенофовіру дизопроксил*

Наявна велика кількість даних стосовно вагітних жінок (більш 1000 результатів вагітності) вказують на відсутність мальформацій або фетальної/неонатальної токсичності, пов'язаної з емтрицитабіном та тенофовіру дизопроксилем. Дослідження на тваринах із застосуванням цих препаратів не виявили репродуктивної токсичності.

Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування ефавірензом/емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилем.

##### Період годування груддю

Ефавіренз, емтрицитабін та тенофовір проникають у грудне молоко людини. Недостатньо інформації щодо ефектів ефавірензу, емтрицитабіну та тенофовіру у новонароджених/дітей. Ризик для новонародженої дитини виключити не можна, тому препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не слід застосовувати у період годування груддю.

Згідно з загальноприйнятим правилом, ВІЛ-інфікованим жінкам не рекомендовано годувати дітей груддю для виключення передачі ВІЛ дитині.

#### Фертильність

Немає даних стосовно впливу препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у людей. Дослідження на тваринах не показали шкідливого впливу ефавірензу, емтрицитабіну або тенофовіру дизопроксилу на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження щодо впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автомобілем і при виконанні роботи з різними механізмами не проводилися. Однак повідомлялося про випадки запаморочення під час прийому ефавірензу, емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу. Ефавіренз може також спричиняти погіршення концентрації уваги та/або сонливість. Пацієнти повинні знати, що у разі виникнення цих симптомів вони повинні уникати потенційно небезпечних занять, наприклад, керування автомобілем або роботи з різними механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Терапію повинен проводити лікар з досвідом лікування ВІЛ інфекції.

#### Дозування

##### *Дорослі*

Рекомендована доза препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА становить 1 таблетку (перорально) 1 раз на добу.

Якщо пацієнт пропустив прийом чергової дози препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА і з моменту належного часу прийому пройшло не більше 12 годин, пацієнту слід якомога швидше прийняти препарат та надалі продовжувати дотримуватись звичайного розкладу застосування препарату. Якщо пацієнт пропустив прийом чергової дози препарату, і з моменту належного часу прийому пройшло більше 12 годин, пацієнту не слід приймати пропущену дозу, але надалі продовжити прийом препарату у звичайному встановленому режимі.

Якщо протягом 1 години після прийому препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у пацієнта виникало блювання, йому слід прийняти ще одну таблетку. Якщо блювання виникало у пацієнта більше ніж через 1 годину після прийому препарату, не потрібно приймати ще одну дозу.

Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА рекомендовано приймати натще, оскільки їжа може посилювати експозицію ефавірензу, що може призводити до підвищення частоти побічних реакцій (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). Для покращання переносимості ефавірензу (враховуючи побічні реакції з боку нервової системи) препарат рекомендовано приймати перед сном (див. розділ «Побічні реакції»).

Очікується, що експозиція тенофовіру (AUC) буде приблизно на 30 % нижчою після прийому Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА натщесерце порівняно з окремим компонентом тенофовіру дизопроксилу, який приймається з їжею (див. розділ «Фармакокінетика»). Дані про клінічну трансляцію зниження фармакокінетичної експозиції відсутні. У пацієнтів із вірусологічною супресією можна очікувати, що клінічна значущість цього зниження буде обмеженою (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо показано припинити застосування одного із компонентів препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА або необхідно модифікувати дозу, слід перейти на лікування індивідуальними формами випуску ефавірензу, емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу. Слід ознайомитися з інструкціями на ці препарати.





При відміні препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА слід пам'ятати про тривалий період напіввиведення ефавірензу (див. розділ «Фармакокінетика») і тривалий внутрішньоклітинний період напіввиведення емтрицитабіну та тенофовіру. Через індивідуальні варіації таких показників і проблеми розвитку резистентності слід керуватися вказівками з лікування ВІЛ, приймаючи також до уваги причини відміни препарату.

*Корекція дози.* Якщо препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА застосовувати одночасно з рифампіцином пацієнтам з масою тіла  $\geq 50$  кг, слід розглянути питання про додаткову дозу ефавірензу 200 мг/добу (загалом 800 мг) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку*

Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендований пацієнтам з порушеннями функції нирок середнього або важкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну  $< 50$  мл/хв). Для пацієнтів з такими станами необхідно коригувати дозу емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу, що є неможливим при застосуванні комбінованих таблеток (див. розділи «Фармакокінетика» і «Особливості застосування»).

##### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Пацієнти з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості (клас А за шкалою Чайлда-П'ю-Туркота) можуть застосовувати препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у звичайній рекомендованій дозі (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Стан пацієнтів слід ретельно спостерігати стосовно розвитку побічних реакцій, особливо симптомів з боку нервової системи, пов'язаних із застосуванням ефавірензу (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Після відміни препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ та ВГВ слід ретельно спостерігати стан стосовно симптомів загострення гепатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Спосіб застосування

Препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА застосовувати 1 раз на добу. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою.

#### *Діти.*

Безпеку та ефективність застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА дітям віком до 18 років не встановлено, тому його застосування не рекомендоване цій групі пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### ***Передозування.***

##### Симптоми

У пацієнтів, які ненавмисно застосовували ефавіренз у дозі 600 мг 2 рази на добу, посилювались симптоми з боку нервової системи. У одного пацієнта спостерігалось мимовільне скорочення м'язів.

##### Лікування

У випадку передозування слід спостерігати за станом пацієнта стосовно ознак токсичності (див. розділ «Побічні реакції») та при необхідності провести стандартне підтримуюче лікування.

Може бути доцільним призначення активованого вугілля для виведення неабсорбованого ефавірензу. Специфічного антидоту ефавірензу немає. Оскільки ефавіренз активно зв'язується з білками крові, малоімовірно що при діалізі значна кількість препарату буде виведена з крові. При проведенні гемодіалізу з організму може бути виведено до 30 % емтрицитабіну та приблизно 10 % тенофовіру. Невідомо про можливість виведення емтрицитабіну або тенофовіру при проведенні перитонеального діалізу



### ***Побічні реакції.***

#### **Коротка характеристика профілю безпеки**

Комбінація ефавірензу, емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу вивчалася у 460 пацієнтів, які застосовували або таблетки комбінованого препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА з фіксованою дозою (дослідження AI266073), або компоненти препарату (дослідження GS-01-934). Побічні реакції були, як правило, подібними реакціям, що спостерігалися у попередніх дослідженнях із застосуванням окремих компонентів. Найчастіше повідомлялося про наступні побічні реакції, які розглядалися як імовірно пов'язані з застосуванням препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у пацієнтів протягом 48 тижнів дослідження AI266073: психіатричні порушення (16 %), порушення з боку нервової системи (13 %) та порушення з боку ШКТ (7 %).

Повідомлялося про тяжкі реакції шкіри, такі як синдром Стівенса-Джонсона та мультиформна еритема; нейропсихіатричні побічні реакції (включаючи тяжку депресію, летальний наслідок внаслідок суїциду, психозоподібна поведінка, судоми); тяжкі реакції з боку печінки; панкреатит та лактацидоз (іноді летальний).

Також рідко повідомлялося про порушення функції нирок, ниркову недостатність та ниркову проксимальну тубулопатію (включаючи синдром Фанконі), що іноді супроводжувалося патологічними змінами кісткової тканини (нечасто переломами). Рекомендовано проводити моніторинг функції нирок у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА (див. розділ «Особливості застосування»).

Припинення лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ та ВГВ може призводити до різкого тяжкого загострення гепатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА під час їди може підвищувати експозицію ефавірензу та частоту розвитку побічних реакцій (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### **Таблиця побічних реакцій**

Побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень та постмаркетингового періоду застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА та окремих компонентів цього препарату при КАРТ, вказані у таблиці 2 (за класами систем органів, частотою та компонентами препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА, до яких виникали побічні реакції). У кожній групі частоти побічні реакції вказані у порядку зниження серйозності. Частота визначена як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) або рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

#### ***Побічні реакції, асоційовані з застосуванням ефавірензу/емтрицитабіну/тенофовіру дизопроксилу.***

Побічні реакції, які розглядалися як можливо або імовірно пов'язані з застосуванням препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА у дослідженні AI266073 (протягом 48 тижнів; n=203) і не асоційовані з застосуванням одного із індивідуальних компонентів препарату, включають: часто – анорексія; нечасто – сухість у роті, незв'язне мовлення, посилення апетиту, послаблення лібідо, міалгія.

Таблиця 2. Побічні реакції, асоційовані з препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА (за компонентом, що спричинив побічну реакцію).

	Ефавіренз	Емтрицитабін	Тенофовіру дизопроксил
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>			
часто		нейтропенія	
нечасто		анемія <sup>1</sup>	
<i>З боку імунної системи</i>			
часто		алергічна реакція	

нечасто	гіперчутливість		
<i>З боку метаболізму та харчування</i>			
дуже часто			гіпофосфатемія <sup>2</sup>
часто	гіпертригліцеридемія <sup>3</sup>	гіперглікемія, гіпертригліцеридемія	
нечасто	гіперхолестеринемія <sup>3</sup>		гіпокаліємія <sup>2</sup>
рідко			лактацидоз
<i>З боку психіки</i>			
часто	депресія (тяжка у 1,6 % випадків) <sup>3</sup> , тривожність <sup>3</sup> , патологічні сні <sup>3</sup> , безсоння <sup>3</sup>	патологічні сні, безсоння	
нечасто	спроба суїциду <sup>3</sup> , суїцидальне мислення <sup>3</sup> , психоз <sup>3</sup> , манія <sup>3</sup> , параноя <sup>3</sup> , галюцинації <sup>3</sup> , ейфоричний настрій <sup>3</sup> , афектна лабільність <sup>3</sup> , сплутаність свідомості <sup>3</sup> , агресія <sup>3</sup> , кататонія <sup>3</sup>		
рідко	завершений суїцид <sup>3,4</sup> , марення <sup>3,4</sup> , невроз <sup>3,4</sup>		
<i>З боку нервової системи</i>			
дуже часто		головний біль	запаморочення
часто	порушення церебральної координації та рівноваги <sup>3</sup> , сонливість (2,0 %) <sup>3</sup> , головний біль (5,7 %) <sup>3</sup> , порушення уваги (3,6 %) <sup>3</sup> , запаморочення (8,5 %) <sup>3</sup>	запаморочення	головний біль
нечасто	судоми <sup>3</sup> , амнезія <sup>3</sup> , патологічне мислення <sup>3</sup> , атаксія <sup>3</sup> , патологічна координація <sup>3</sup> , ажитація <sup>3</sup> , тремор		
<i>З боку органів зору</i>			
нечасто	нечіткість зору		
<i>З боку органів слуху та лабіринту</i>			
нечасто	дзвін у вухах, вертиго		
<i>З боку судинної системи</i>			
нечасто	припливи		
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>			
дуже часто		діарея, нудота	діарея, блювання, нудота
часто	діарея, блювання, абдомінальний біль, нудота	підвищення рівня амілази (у тому числі панкреатичної амілази), підвищення рівня ліпази сироватки крові, блювання, абдомінальний біль,	абдомінальний біль, здуття живота, метеоризм

		диспепсія	
нечасто	панкреатит		панкреатит
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>			
часто	збільшення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ), збільшення рівня АЛТ, збільшення рівня ГГТ	збільшення рівня АСТ та/або АЛТ у сироватці крові, гіпербілірубінемія	збільшення рівнів трансаміназ
нечасто	гострий гепатит		
рідко	печінкова недостатність <sup>3,4</sup>		печінковий стеатоз, гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>			
дуже часто	висипання (від помірного до тяжкого – 11,6 %, всіх ступенів – 18 %) <sup>3</sup>		висипання
часто	свербіж	везикулобульозне висипання, пустулярне висипання, макулопапулярне висипання, висипання, свербіж, кропив'янка, зміна забарвлення шкіри (посилення пігментації) <sup>1</sup>	
нечасто	синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема <sup>3</sup> , тяжка форма висипання (<1 %)	ангіоневротичний набряк <sup>4</sup>	
рідко	фотоалергічний дерматит		ангіоневротичний набряк
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>			
дуже часто		збільшення рівня креатинкінази	
нечасто			рабдоміоліз <sup>2</sup> , м'язова слабкість <sup>2</sup>
рідко			остеомаляція (проявляється як біль у кістках і нечасто призводить до переломів) <sup>2,4</sup> міопатія <sup>2</sup>
<i>З боку ниркової та сечовидільної системи</i>			
нечасто			збільшення рівня креатиніну, протеїнурія, проксимальна ниркова

			тубулопатія (включаючи синдром Фанконі)
рідко			ниркова недостатність (гостра та хронічна), гострий тубулярний некроз, нефрит (включаючи гострий інтерстиціальний нефрит) <sup>4</sup> , нецукровий нирковий діабет
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>			
нечасто	гінекомастія		
<i>Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату</i>			
дуже часто			астенія
часто	втома	біль, астенія	

<sup>1</sup>При застосуванні емтрицитабіну у дітей анемія виникала часто, зміна кольору шкіри (посилення пігментації) – дуже часто.

<sup>2</sup>Ця побічна реакція може виникати внаслідок ниркової проксимальної тубулопатії. При відсутності такого стану не розглядається як причинно пов'язана із застосуванням тенофовіру дизопроксилу.

<sup>3</sup>Див. нижче підрозділ «Опис окремих побічних реакцій».

<sup>4</sup>Ця побічна реакція ідентифікована у ході постмаркетингового спостереження при застосуванні ефавірензу, емтрицитабіну або тенофовіру дизопроксилу. Частота встановлена методом статистичного підрахування, виходячи із загальної кількості пацієнтів, які отримували ефавіренз у клінічних дослідженнях (n=3 969) або емтрицитабін у рандомізованих клінічних дослідженнях (n=1 563) або тенофовіру дизопроксил у рандомізованих клінічних дослідженнях та розширеній програмі (n=7 319).

#### Опис окремих побічних реакцій

**Висипання.** У клінічних дослідженнях застосування ефавірензу висипання характеризувалося, як правило, макулопапулярним висипанням шкіри легкого та помірного ступеня тяжкості, та виникало протягом перших двох тижнів після початку лікування ефавірензом. У більшості пацієнтів висипання зникало протягом одного місяця при продовженні терапії ефавірензом. Застосування препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА можна відновити у пацієнтів, які припинили терапію через виникнення висипання. При поновленні лікування препаратом Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА рекомендовано застосовувати відповідні антигістамінні засоби та/або кортикостероїди.

**З боку психіки.** У пацієнтів із порушеннями з боку психіки в анамнезі більш високий ризик розвитку серйозних психічних побічних реакцій (вказані у колонці «Ефавіренз» таблиці 2).

**Симптоми з боку нервової системи.** Симптоми з боку нервової системи спостерігаються часто при застосуванні ефавірензу (компонент препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА). У контрольованих клінічних дослідженнях ефавірензу симптоми з боку нервової системи (помірного та важкого ступеня тяжкості) виникали у 19 % пацієнтів (важкого ступеня тяжкості – у 2 %), а 2 % пацієнтів припинили лікування через розвиток таких симптомів. Симптоми виникали, як правило, протягом перших 1-2 днів лікування ефавірензом і зникали після перших 2-4 тижнів лікування. Реакції можуть виникати частіше при прийомі препарату Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА одночасно з їжею, можливо, внаслідок зростання рівнів ефавірензу у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). Прийом препарату перед сном покращує переносимість таких симптомів (див. розчин «Спосіб застосування та дози»).

*Печінкова недостатність при застосуванні препарату ефавіренз.* Згідно з постмаркетинговим досвідом, печінкова недостатність, у тому числі випадки у пацієнтів без захворювання печінки в анамнезі або інших чинників ризику, іноді характеризувалася фульмінантним перебігом, у деяких випадках прогресуючи до необхідності трансплантації або летального наслідку.

*Порушення функції нирок.* Оскільки препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА може призводити до ураження нирок, рекомендовано проводити моніторинг функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Проксимальна ниркова тубулопатія найчастіше зникає або нормалізується після відміни тенофовіру дизопроксилу. Однак, у деяких пацієнтів, кліренс креатиніну не повністю нормалізовувався, не зважаючи на відміну тенофовіру дизопроксилу. Пацієнти групи ризику виникнення ниркової недостатності (наприклад пацієнти з початковими факторами ниркового ризику, ВІЛ-інфекцією, що прогресує, або пацієнти, що отримують супутні нефротоксичні препарати) мають підвищений ризик неповного відновлення ниркової функції, незважаючи на припинення терапії тенофовіром дизопроксилем (див. розділ «Особливості застосування»).

*Лактоацидоз:* повідомлялося про випадки лактоацидозу при застосуванні тенофовіру дизопроксилу окремо або в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Пацієнти з факторами схильності, такими як тяжка печінкова недостатність (СРТ, клас С) (див. розділ «Протипоказання»), або пацієнти, які отримують супутні препарати, які, як відомо, індукують лактоацидоз, мають підвищений ризик розвитку тяжкого лактоацидозу під час лікування тенофовіру дизопроксилу, включаючи летальні наслідки.

*Металобічні порушення.* Під час антиретровірусної терапії можливе збільшення маси тіла та рівнів ліпідів і глюкози в крові. (див. розділ «Особливості застосування»)

*Синдром імунної реактивації.* У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом (на момент початку КАРТ) можуть розвиватися запальні реакції до безсимптомних або залишкових опортуністичних інфекцій. Також повідомлялося про аутоімунні порушення (наприклад, базедова хвороба та аутоімунний гепатит); однак період часу до виникнення порушення був різним і такі реакції можуть виникати через багато місяців після початку лікування. (див. розділ «Особливості застосування»).

*Остеонекроз.* Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із загальноновизнаними факторами ризику, прогресуючим ВІЛ-захворюванням або при тривалому застосуванні КАРТ. Частота такого порушення невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

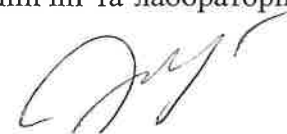
*Діти.* Недостатньо даних щодо безпеки для дітей віком до 18 років. Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА не рекомендовані для застосування цій групі пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку.* Вплив препарату ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксил на пацієнтів віком старше 65 років не вивчали. Пацієнти літнього віку більш схильні до зниження функцій печінки та нирок, тому слід з обережністю призначати препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА особам літнього віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Оскільки тенофовіру дизопроксил може спричинити нефротоксичність, рекомендовано ретельно контролювати ниркові функції у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості, які приймають препарат Ефавіренз/Емтрицитабін/Тенофовіру дизопроксил КРКА (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

*Пацієнти з ВІЛ і ко-інфекцією вірусу гепатиту В (ВГВ) або С (ВГС).* В дослідженні GS-01-934 брала участь обмежена кількість пацієнтів з ко-інфекціями ВГВ (n = 13) або ВГС (n = 26). Побічні реакції, що виникали у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГВ або ВІЛ/ВГС були подібними до тих, що спостерігалися у пацієнтів з ВІЛ без ко-інфекцій. Однак, очікується, що підвищення рівня АЛТ та АСТ у цієї групи пацієнтів буде вищим ніж у пацієнтів з ВІЛ без ко-інфекцій.

*Загострення гепатиту після припинення лікування.* Існують клінічні та лабораторні докази,



що припинення лікування у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ та ВГВ може призводити до загострення гепатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

**Термін придатності.** 2 роки

Термін придатності після першого відкриття флакона – 2 місяці.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С у щільно закритому флаконі для захисту від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після відкриття флакона зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі; по 1 або по 3 флакони у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

КРКА, д. д., Ново место, Словенія/KRKA, d. d., Novo mesto, Slovenia.

ТАД Фарма ГмбХ, Німеччина/ TAD Pharma GmbH, Germany.

**Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472 Куксхавен, Німеччина/Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

**Дата останнього перегляду.**

Текст узгоджено  
27.01.2023

