

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hemocinol 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαιβιρένζης, 200 mg εμτρισιταβίνης και 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (ισοδύναμης με 300,6 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ηλεκτρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, ροζ χρώματος και με σχήμα καψακίου, χωρίς ενδείξεις στις πλευρές και διαστάσεων 11 mm x 22 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Η απόδειξη του θεραπευτικού οφέλους από το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης βασίζεται κυρίως σε δεδομένα 48 εβδομάδων από μία κλινική μελέτη στην οποία ασθενείς με σταθερή ιολογική καταστολή υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή άλλαξαν σε συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη εντατική θεραπεία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν το συνδυασμό εφαιβιρένζης, εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και άλλων αντιρετροϊκών ουσιών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό της λοίμωξης από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση Hemocinol είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο από του στόματος, μία φορά ημερησίως.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Hemocinol εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Hemocinol όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Hemocinol για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει έμετο εντός 1 ώρας από τη λήψη του Hemocinol, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει έμετο αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Hemocinol, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

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

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

Όταν κρίνεται σκόπιμη η οριστική παύση της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του Hemocinol ή όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Παρακαλώ, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Σε περίπτωση που σταματήσει η αγωγή με το Hemocinol, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μακρά ημίσεια ζωή της εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 5.2) και η μακρά ενδοκυττάρια ημίσεια ζωή της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης. Λόγω των διακυμάνσεων αυτών των παραμέτρων μεταξύ των ασθενών και της ανησυχίας σχετικά με την ανάπτυξη αντοχής, πρέπει να εξετάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας του HIV, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το λόγο για την οριστική παύση της θεραπείας.

Αναπροσαρμογή της δόσης: Εάν το Hemocinol συγχρησιμοποιείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης ποσότητας εφαιβιρένζης 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η χορήγηση του Hemocinol σε ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Hemocinol δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Κατηγορίας A) μπορούν να θεραπεύονται με τη συνήθη συνιστώμενη δόση Hemocinol (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς πρέπει να

παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με την εφραβιρένζη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αν σταματήσει η χορήγηση του Hemocinol σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και από τον ιό HBV, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης εφραβιρένζης/εμτρισιταβίνης /τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Hemocinol πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, μία φορά ημερησίως.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

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

Συγχορήγηση με βορικοναζόλη. Η εφραβιρένζη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, ενώ η βορικοναζόλη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης στο πλάσμα. Δεδομένου ότι το Hemocinol είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφραβιρένζης δεν μπορεί να μεταβληθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Χορήγηση σε ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σχετική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαιμία.

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

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά τάξεων IA και III,
- νευροληπτικούς, αντικαταθλιπτικούς παράγοντες,

- ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων των ακόλουθων τάξεων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, αντιμυκητιασικούς παράγοντες ιμιδαζόλη και τριαζόλη,
- ορισμένα μη κατασταλτικά αντιϊσταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη),
- σισαπρίδη,
- φλεκαϊνίδη,
- ορισμένα ανθελονοσιακά,
- μεθαδόνη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ως σταθερός συνδυασμός το Hemocinol δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα ίδια δραστικά συστατικά, εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εφραβιρένζη εκτός εάν χρειάζεται για αναπροσαρμογή της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιοτήτων με την εμτρισιταβίνη, το Hemocinol δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να συγχορηγείται με αδεφοβίρη διπβοξίλη ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

Η συγχορήγηση Hemocinol και διδανοσίνης δεν συνιστάται, καθώς η έκθεση στη διδανοσίνη αυξάνεται σημαντικά μετά από συγχορήγηση με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία.

Η συγχορήγηση Hemocinol και σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης/βοξιλαπρεβίρης δεν συνιστάται, καθώς οι συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης και της βοξιλαπρεβίρης στο πλάσμα αναμένεται να μειωθούν μετά από συγχορήγηση με εφραβιρένζη, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση της σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης/βοξιλαπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης εφραβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες.

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

Αλλαγή από μια αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεάσης (PI)

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς που ακολουθούν αντιρετροϊκή αγωγή βασισμένη σε αναστολείς πρωτεάσης (PI) υπάρχει η τάση η αλλαγή σε συνδυασμό σταθερής δόσης εφραβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης να οδηγήσει σε μείωση της απόκρισης στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αυξήσεις τού ιικού φορτίου και για ανεπιθύμητες ενέργειες, καθ' ότι το προφίλ ασφαλείας της εφραβιρένζης διαφέρει από αυτό των αναστολέων πρωτεάσης.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

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

Μετάδοση του HIV

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί

υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η επίδραση της τροφής

Η χορήγηση του Hemocinol με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται το Hemocinol να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση.

Ηπατική νόσος

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.2). Το Hemocinol αντενδείκνυται στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Επειδή η εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα του CYP, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Hemocinol σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαιβιρένζη, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτικά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με την ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

Ηπατικά συμβάντα

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια έγιναν επίσης σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.8). Η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου.

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

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

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

Σε περίπτωση συγχορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλώ, ανατρέξτε επίσης στη σχετική με τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης όσον αφορά στη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν έχουν μελετηθεί. Η εμτρισταβίνη και η τενοφοβίρη μεμονωμένα και σε συνδυασμό έχουν επιδείξει δράση κατά του ιού HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Η έως τώρα περιορισμένη κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι η εμτρισταβίνη και η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη εμφανίζουν δράση κατά του ιού HBV, όταν χρησιμοποιούνται ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης. Η διακοπή της αγωγής με Hemocinol σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον

ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που σταματούν την αγωγή με αυτό το φάρμακο, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον τέσσερις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Hemocinol. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα B. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Παράταση QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του QTc με τη χρήση εφραβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Για τους ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας τύπου ριπιδίου (Torsade de Pointes) ή που λαμβάνουν φάρμακα με γνωστό κίνδυνο για εμφάνιση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας τύπου ριπιδίου, εξετάστε τις εναλλακτικές του Hemocinol.

Ψυχιατρικά συμπτώματα

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

Συμπτώματα νευρικού συστήματος

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

Επιληπτικές κρίσεις

Σε ασθενείς που ελάμβαναν εφραβιρένζη παρατηρήθηκαν σπασμοί, γενικά επί της παρουσίας γνωστού ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, όπως η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν η καρβαμαζεπίνη συγχωρηγήθηκε με εφραβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιοδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Hemocinol δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εμπρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η χρήση αυτού του φαρμάκου πρέπει να αποφεύγεται με συγχωρήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν η συγχωρήγηση του Hemocinol και νεφροτοξικών ουσιών (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη B, φοσκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη, ιντερλευκίνη-2) είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το Hemocinol συγχρηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

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

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με Hemocinol, όπως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φωσφόρου ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Στις περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας ή ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε $< 50 \text{ ml/min}$ σε οποιοδήποτε ασθενή που λαμβάνει Hemocinol, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Εφόσον το Hemocinol είναι συνδυασμένο προϊόν και το μεσοδιάστημα δοσολογίας των μεμονωμένων συστατικών δεν μπορεί να αλλάξει, η θεραπεία με αυτό το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη κάθαρση κρεατινίνης $< 50 \text{ ml/min}$ ή μείωση του φωσφόρου ορού σε $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Η διακοπή της θεραπείας με το φάρμακο αυτό θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία. Όταν κρίνεται σκόπιμη η οριστική παύση της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του Hemocinol ή όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης.

Επιδράσεις στα οστά

Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη με τη σταβουδίνη χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφαιβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη την 144^η εβδομάδα. Οι μειώσεις της οστικής πυκνότητας στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την 96^η εβδομάδα. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά συσχετιζόμενες οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα) μπορεί να σχετίζονται με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8). Επί υπόνοιας οστικών διαταραχών πρέπει να διενεργείται η κατάλληλη εξέταση.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχει αναφερθεί ελαφρό έως μέτριο εξάνθημα με τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Το εξάνθημα που σχετίζεται με το συστατικό εφαιβιρένζη συνήθως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα

αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανεκτικότητα και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος.

Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται από φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Πρέπει να σταματήσει η χορήγηση του Hemocinol σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο από φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Η εμπειρία με εφαιβιρένζη σε ασθενείς οι οποίοι σταμάτησαν τη θεραπεία με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες της κατηγορίας NNRTIs είναι περιορισμένη. Το φάρμακο αυτό δεν συνιστάται για ασθενείς που παρουσίασαν απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν NNRTI.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

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

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

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

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

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

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

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή

ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που περιλαμβάνουν μεταλλάξεις

Το Hemocinol πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που περιλαμβάνουν την K65R, M184V/I ή K103N μετάλλαξη (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το Hemocinol (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εφόσον το Hemocinol περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με αυτό το φάρμακο. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτές τις ουσίες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ως σταθερός συνδυασμός, το Hemocinol δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα συστατικά, εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εφαβιρένζη εκτός εάν χρειάζεται για αναπροσαρμογή της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιοτήτων με την εμτρισιταβίνη, το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη. Το Hemocinol δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αδεφοβίρη διπιβοξίλη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη.

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

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

In vitro και κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι το ενδεχόμενο των μέσω του CYP αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό.

Αλληλεπίδραση με εξετάσεις για κανναβινοειδή

Η εφαβιρένζη δε δεσμεύεται στους υποδοχείς κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα εξετάσεων των ούρων για κανναβινοειδή με ορισμένες δοκιμασίες ελέγχου σε άτομα που δεν είχαν λοίμωξη και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έλαβαν εφαβιρένζη.

Επιβεβαιωτικές εξετάσεις μέσω μιας πιο ειδικής μεθόδου, όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστώνται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Αντενδείξεις συγχωρήγησης

Το Hemocinol δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, βεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), καθώς η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.3).

Βορικοναζόλη: Η συγχορήγηση σταθερών δόσεων εφαιβιρένζης και βορικοναζόλης αντενδείκνυται. Δεδομένου ότι το Hemocinol είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαιβιρένζης δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

St. John's wort (Hypericum perforatum): Η συγχορήγηση Hemocinol και St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν όταν συγχορηγείται με St. John's wort, λόγω της επαγωγής των μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου ή/και των πρωτεϊνών μεταφοράς από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να διακόψει το St. John's wort, να ελεγχθούν τα επίπεδα του ιού και εάν είναι δυνατόν και τα επίπεδα της εφαιβιρένζης. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης μπορεί να αυξηθούν όταν διακοπεί το St. John's wort. Η επαγωγική δράση του St. John's wort μπορεί να εξακολουθεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Φάρμακα παράτασης του διαστήματος QT: Το Hemocinol αντενδείκνυται με την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία τύπου ριπιδίου (Torsade de Pointes), όπως είναι: αντιαρρυθμικά των τάξεων IA και III, νευροληπτικοί και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων ορισμένων παραγόντων των ακόλουθων τάξεων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, αντιμυκητιασικοί παράγοντες μιδαζόλη και τριαζόλη, ορισμένα μη κατασταλτικά αντιϊσταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σιζαπρίδη, φλεκαϊνίδη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενη συγχορήγηση

Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη: Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με το Hemocinol. Συνεπώς, η συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

Διδανοσίνη: Η συγχορήγηση Hemocinol και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Σοφοσβουβίρη/βελπατασβίρη και σοφοσβουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη: Η συγχορήγηση Hemocinol και σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απομακρύνονται μέσω των νεφρών: Εφόσον η εμτρισταβίνη και η τενοφοβίρη απομακρύνονται κυρίως μέσω των νεφρών, η συγχορήγηση του Hemocinol με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται ως προς την ενεργή σωληναριακή απέκκριση (π.χ. σιδοφοβίρη) ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στον ορό της εμτρισταβίνης, της τενοφοβίρης ή/και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η χρήση αυτού του φαρμάκου θα πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία

μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.», μία φορά ημερησίως ως «q.d.» και μία φορά κάθε 8 ώρες ως «q8h»). Εάν είναι διαθέσιμα, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% δίνονται σε παρενθέσεις.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Hemocinol ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Hemocinol (εφαβιρένζη 600 mg, εμτρισιταβίνη 200 mg, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg)
ΑΝΤΙ-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντικατά του HIV		
Αναστολείς πρωτεασών		
Αταζαναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (300 mg q.d./100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Αταζαναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Η συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης με τενοφοβίρη οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη. Υψηλότερες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Η συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και Hemocinol δεν συνιστάται.
Αταζαναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Εφαβιρένζη (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔* (↓ 9% έως ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	
Αταζαναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Εφαβιρένζη (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% έως ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% έως ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 έως ↑ 49) (Επαγωγή του CYP3A4). * Εάν συγκριθεί με αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg q.d. το βράδυ χωρίς εφαβιρένζη. Αυτή η μείωση της C _{min} της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού.	
Αταζαναβίρη/ΡΙτοναβίρη /Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

<p>Δαρουναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Εφαβιρένζη</p> <p>(300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>* χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις. Παρόμοια πορίσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις.</p>	<p>Δαρουναβίρη: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (αναστολή του CYP3A4)</p>	<p>Το Hemocinol σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C_{min} της δαρουναβίρης. Εάν το Hemocinol πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί το θεραπευτικό σχήμα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως.</p>
<p>Δαρουναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη</p> <p>(300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>* χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση</p>	<p>Δαρουναβίρη: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	<p>Ο συνδυασμός δαρουναβίρης/ριτοναβίρης θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με το Hemocinol. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να ενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική ασθένεια ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικές ουσίες.</p>
<p>Δαρουναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Εμτρισιταβίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απομάκρυνσης, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.</p>	<p>υποκείμενη συστηματική ή νεφρική ασθένεια ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικές ουσίες.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Εφαβιρένζη</p> <p>(700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.</p>	<p>Το Hemocinol και ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Εμτρισιταβίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Βλέπε σειρά ριτοναβίρη παρακάτω.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Ινδιναβίρη/Εφαβιρένζη</p> <p>(800 mg q8h/200 mg q.d.)</p>	<p>Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ινδιναβίρη: AUC: ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Μια παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε στην έκθεση στην ινδιναβίρη, όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg ινδιναβίρης q8h με εφαβιρένζη 600 mg q.d. (επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Για τη συγχωρήγηση της εφαβιρένζης με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παρακάτω.</p>	<p>Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για την ινδιναβίρη όταν συγχωρηγείται με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Ενώ η κλινική σημασία της μείωσης των συγκεντρώσεων της ινδιναβίρης δεν έχει καθορισθεί, το μέγεθος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που έχει παρατηρηθεί θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει και τα δύο: εφαβιρένζη, ένα συστατικό του Hemocinol και ινδιναβίρη.</p>

<p>Ινδιναβίρη/Εμτρισιταβίνη (800 mg q8h/200 mg q.d.)</p>	<p>Ινδιναβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Ινδιναβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (800 mg q8h/245 mg q.d.)</p>	<p>Ινδιναβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Λοπιναβίρη/ΡΙτοναβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p>	<p>Λοπιναβίρη/ΡΙτοναβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 έως ↑ 66)</p> <p>Υψηλότερες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης είναι δυνατόν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.</p>	<p>Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για το συνδυασμό λοπιναβίρης/ριτοναβίρης όταν συγχωρηθούν με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Η συγχωρήγηση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης και Hemocinol δεν συνιστάται.</p>
<p>Λοπιναβίρη/ΡΙτοναβίρη μαλακά καψάκια ή πόσιμο διάλυμα/ Εφαβιρένζη</p> <p>Λοπιναβίρη/ΡΙτοναβίρη δισκία/ Εφαβιρένζη (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Σημαντική μείωση της έκθεσης στην λοπιναβίρη, απαιτώντας αναπροσαρμογή της δοσολογίας του συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης. Όταν συγχωρηθούν με την εφαιβιρένζη και δύο NRTIs, 533/133 mg λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (μαλακά καψάκια) δύο φορές ημερησίως παρατηρήθηκαν παρόμοιες συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης στο πλάσμα σε σύγκριση με το συνδυασμό λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (μαλακά καψάκια) 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς την εφαιβιρένζη (ιστορικά δεδομένα).</p> <p>Συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης: ↓ 30-40%</p> <p>Συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφαιβιρένζη. Είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης του συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, όταν χορηγείται με την εφαιβιρένζη. Για τη συγχωρήγηση της εφαιβιρένζης με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παρακάτω.</p>	

Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη/ Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ριτοναβίρη: Πρωινή AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βραδινή AUC: ↔ Πρωινή C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βραδινή C_{max}: ↔ Πρωινή C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) Βραδινή C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50)</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) (αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού που διενεργείται μέσω του CYP)</p> <p>Όταν η εφαβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα εμφανίσθηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφαβιρένζης με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης (100 mg μία ή δύο φορές ημερησίως).</p>	Η συγχορήγηση ριτοναβίρης σε δόσεις των 600 mg και Hemocinol δεν συνιστάται. Όταν χορηγείται το Hemocinol σε ένα θεραπευτικό σχήμα με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαβιρένζη, λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.
Ριτοναβίρη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ριτοναβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Σακουιναβίρη/Ριτοναβίρη/ Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Για τη συγχορήγηση της εφαβιρένζης με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με τη ριτοναβίρη παραπάνω.	Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για το συνδυασμό σακουιναβίρης/ριτοναβίρης όταν συγχορηγούνται με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Η συγχορήγηση
Σακουιναβίρη/Ριτοναβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συγχορηγήθηκε με ριτοναβίρη ενισχυμένη με σακουιναβίρη.	σακουιναβίρης/ριτοναβίρης και Hemocinol δεν συνιστάται. Δεν συνιστάται η χρήση του Hemocinol σε συνδυασμό με τη σακουιναβίρη ως μοναδικού αναστολέα
Σακουιναβίρη/Ριτοναβίρη/ Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ανταγωνιστής CCR5		
Μαραβιρόκη/Εφαβιρένζη (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Μαραβιρόκη: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62)</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.</p>	Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.

Μαραβιρόκη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Μαραβιρόκη: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Οι συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.	
Μαραβιρόκη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης		
Ραλτεγκραβίρη/Εφαβιρένζη (400 mg εφάπαξ δόση /-)	Ραλτεγκραβίρη: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (επαγωγή του UGT1A1)	Το Hemocinol και η ραλτεγκραβίρη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (400 mg b.i.d./-)	Ραλτεγκραβίρη: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (άγνωστος μηχανισμός αλληλεπίδρασης) Τενοφοβίρη: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Ραλτεγκραβίρη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
NRTIs και NNRTIs		
NRTIs/Εφαβιρένζη	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με την εφαβιρένζη και NRTIs διαφορετικούς από τη λαμιβουδίνη, τη ζιδοβουδίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεν έχουν βρεθεί και δεν αναμένονται, καθώς οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω διαφορετικής οδού από την εφαβιρένζη και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς απομάκρυνσης.	Εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ της λαμιβουδίνης και της εμτρισιταβίνης, ενός συστατικού του Hemocinol, το Hemocinol δεν πρέπει να συγχωρηγείται με λαμιβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).
NNRTIs/Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεδομένου ότι η χρήση δύο NNRTIs αποδείχθηκε μη επωφελής όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, η συγχωρήγηση του Hemocinol και ενός άλλου NNRTI δεν συνιστάται.

Διδανοσίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η συγχορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και διδανοσίνης οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και διδανοσίνης σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μειωμένη δόση (250 mg) διδανοσίνης συγχορηγούμενη με αγωγή τενοφοβίρης δισοπρόξιλης συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν.	Η συγχορήγηση Hemocinol και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Διδανοσίνη/Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Διδανοσίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντικά κατά της ηπατίτιδας C		
Βοσεπρεβίρη/Εφαβιρένζη (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Βοσεπρεβίρη: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Εφαβιρένζη: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (επαγωγή του CYP3A - επίδραση στη βοσεπρεβίρη) *0-8 ώρες Καμία επίδραση (↔) ισούται με μια μείωση στην εκτίμηση μέσου λόγου ≤ 20% ή αύξηση στην εκτίμηση μέσου λόγου ≤ 25%.	Οι κατώτατες συγκεντρώσεις της βοσεπρεβίρης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με την εφαβιρένζη, ένα συστατικό του Hemocinol. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της παρατηρούμενης μείωσης των κατώτατων συγκεντρώσεων της βοσεπρεβίρης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.

<p>Λεντιπασβίρη/Σοφοσβουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) +</p> <p>Εφαβιρένζη/Εμτρισταβίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Λεντιπασβίρη: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24)</p> <p>Σοφοσβουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Εμτρισταβίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 έως ↑ 197)</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>Σοφοσβουβίρη/Βελπατασβίρη (400 mg q.d./ 100 mg q.d.) +</p> <p>Εφαβιρένζη/Εμτρισταβίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσβουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: 38% (↑ 14 έως ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Βελπατασβίρη: AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 έως ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48)</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Εμτρισταβίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)</p>	<p>Η συγχρόνηση συνδυασμού σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης ή σοφοσβουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης και της βοξилаπρεβίρης στο πλάσμα. Η συγχρόνηση Hemocinol με σοφοσβουβίρη/βελπατασβίρη ή σοφοσβουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

<p>Σοφοσβουβίρη/Βελπατασβίρη /Βοξιλαπρεβίρη (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Εφαβιρένζη/Εμτρισιταβίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση μόνο με σοφοσβουβίρη/βελπατασβίρη. Αναμένεται: Βοξιλαπρεβίρη: ↓</p>	
<p>Σοφοσβουβίρη (400 mg q.d.) + Εφαβιρένζη/Εμτρισιταβίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσβουβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Το Hemocinol και η σοφοσβουβίρη μπορούν να συγχορηγούνται χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.</p>
<p>Σιμεπρεβίρη/Εφαβιρένζη (150 mg q.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Σιμεπρεβίρη: AUC: ↓ 71% (↓ 67 έως ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 έως ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 έως ↓ 92) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Καμία επίδραση (↔) ισούται με μια μείωση στην εκτίμηση μέσου λόγου ≤ 20% ή αύξηση στην εκτίμηση μέσου λόγου ≤ 25%. (επαγωγή του CYP3A4)</p>	<p>Η συγχορήγηση σιμεπρεβίρης με εφαβιρένζη, ένα συστατικό του Hemocinol, οδήγησε σε σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα λόγω επαγωγής του CYP3A από την εφαβιρένζη, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της σιμεπρεβίρης. Η συγχορήγηση της σιμεπρεβίρης με το Hemocinol δεν συνιστάται.</p>
<p>Σιμεπρεβίρη/Εμτρισιταβίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις καθώς η σιμεπρεβίρη και η εμτρισιταβίνη απομακρύνονται μέσω διαφορετικών οδών.</p>	

Σιμεπρεβίρη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (150 mg q.d./245 mg q.d.)	Σιμεπρεβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Καμία επίδραση (↔) ισούται με μια μείωση στην εκτίμηση μέσου λόγου ≤ 20% ή αύξηση στην εκτίμηση μέσου λόγου ≤ 25%.	
Αντιβιοτικά		
Κλαριθρομυκίνη/Εφαβιρένζη (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Κλαριθρομυκίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) 14-υδροξυμεταβολίτης κλαριθρομυκίνης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (επαγωγή του CYP3A4) Εξάνθημα παρουσιάστηκε στο 46% των εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη και ελάμβαναν εφαβιρένζη και κλαριθρομυκίνη.	Η κλινική σημασία αυτών των μεταβολών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση εναλλακτικών έναντι της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη) φαρμάκων. Άλλα αντιβιοτικά μακρολιδίων, όπως η ερυθρομυκίνη, δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης.
Κλαριθρομυκίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Κλαριθρομυκίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπουτίνη/Εφαβιρένζη (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Ριφαμπουτίνη: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (επαγωγή του CYP3A4)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αυξάνεται κατά 50% όταν συγχρησιμοποιείται με το Hemocinol. Εξετάστε την περίπτωση διπλασιασμού της δόσης της ριφαμπουτίνης σε θεραπευτικά σχήματα στα οποία η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή 3 φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με το Hemocinol. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Ριφαμπουτίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ριφαμπουτίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Ριφαμπικίνη/Εφαβιρένζη (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6)	Όταν το Hemocinol λαμβάνεται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, μια πρόσθετη ποσότητα εφαβιρένζης 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg εφαβιρένζης, όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης ριφαμπικίνης όταν συγχρησιμοποιείται με το Hemocinol.
Ριφαμπικίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Ριφαμπικίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Ριφαμπικίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αντιμυκητιασικά		
Ιτρακοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση στις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης: επαγωγή του CYP3A4) Υδροξυϊτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας για την ιτρακοναζόλη, όταν χρησιμοποιείται με το Hemocinol, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.
Ιτρακοναζόλη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ιτρακοναζόλη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ποζακοναζόλη/Εφαβιρένζη (-/400 mg q.d.)	Ποζακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (επαγωγή του UDP-G)	Η συγχρόνηση ποζακοναζόλης και Hemocinol θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το θεραπευτικό όφελος υπερσχύει του κινδύνου.
Ποζακοναζόλη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ποζακοναζόλη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Βορικοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού) Η συγχορήγηση σταθερών δόσεων εφαβιρένζης και βορικοναζόλης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).	Δεδομένου ότι το Hemocinol είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση της εφαβιρένζης δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και το Hemocinol δεν πρέπει να συγχορηγούνται.
Βορικοναζόλη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βορικοναζόλη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ανθελονοσιακά		
Αρτεμιαθέρας/Λουμεφαντρίνη/ Εφαβιρένζη (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία σε διάρκεια 3 ημερών/600 mg q.d.)	Αρτεμιαθέρας: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Διϋδροαρτεμισίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Εφόσον οι μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμιαθέρα, διϋδροαρτεμισίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται το Hemocinol και δισκία αρτεμιαθέρα/λουμε-φαντρίνης.
Αρτεμιαθέρας/Λουμεφαντρίνη/ Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αρτεμιαθέρας/Λουμεφαντρίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/Εφαβιρένζη (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg q.d.)	Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61) Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C _{max} : ↔	Η συγχορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με το Hemocinol πρέπει να αποφεύγεται.
Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		

Καρβαμαζεπίνη/Εφαβιρένζη (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση στις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης: επαγωγή του CYP3A4, μείωση στις συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης: επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6) Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων είτε εφαβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης, δεν έχει μελετηθεί.	Δεν μπορεί να γίνει δοσολογική σύσταση για τη χρήση του Hemocinol με καρβαμαζεπίνη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ένα εναλλακτικό αντιεπιληπτικό. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά.
Καρβαμαζεπίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Καρβαμαζεπίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φαινοτοΐνη, Φαινοβαρβιτάλη και άλλα αντιεπιληπτικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί για την εφαβιρένζη, την εμτρισιταβίνη ή την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης της συγκέντρωσης στο πλάσμα της φαινοτοΐνης, της φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντιεπιληπτικών που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP με την εφαβιρένζη.	Όταν το Hemocinol συγχορηγείται με ένα αντιεπιληπτικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων CYP, πρέπει να διεξάγεται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των αντιεπιληπτικών.
Βαλπροϊκό οξύ/Εφαβιρένζη (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.	Το Hemocinol και το βαλπροϊκό οξύ μπορούν να χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων.
Βαλπροϊκό οξύ/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βαλπροϊκό οξύ/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βιγαμπατρίνη/Εφαβιρένζη Γκαμπαπεντίνη/Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις καθώς η βιγαμπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη απομακρύνονται αμετάβλητες αποκλειστικά στα ούρα και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς απομάκρυνσης όπως η εφαβιρένζη.	Το Hemocinol και η βιγαμπατρίνη ή η γκαμπαπεντίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Βιγαμπατρίνη/Εμτρισιταβίνη Γκαμπαπεντίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βιγαμπατρίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη Γκαμπαπεντίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Βαρφαρίνη/Εφαβιρένζη Ασенокουμαρόλη/Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης της συγκέντρωσης στο πλάσμα της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης από την εφαιβιρένζη.	Μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης, όταν συγχωρηγείται με το Hemocinol.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)		
Σερτραλίνη/Εφαβιρένζη (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Σερτραλίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C _{min} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Όταν συγχωρηγείται με το Hemocinol, οι αυξήσεις της δόσης της σερτραλίνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση.
Σερτραλίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Σερτραλίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Παροξετίνη/Εφαβιρένζη (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Παροξετίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Το Hemocinol και η παροξετίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Παροξετίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Παροξετίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φλουοξετίνη/Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένου ότι η φλουοξετίνη έχει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με την παροξετίνη, π.χ. ισχυρή ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6, αναμένεται παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης και για τη φλουοξετίνη.	Το Hemocinol και η φλουοξετίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Φλουοξετίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φλουοξετίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης		
Βουπροπιόνη/Εφαβιρένζη [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένης αποδέσμευσης)/600 mg q.d.]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (επαγωγή CYP2B6)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση βουπροπιόνης. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Βουπροπιόνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βουπροπιόνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου		

<p>Διλτιαζέμη/Εφαβιρένζη (240 mg q.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75)</p> <p>Δεσακετυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75)</p> <p>N-μονοδεσμεθυλ-διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52)</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Η αύξηση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της εφαβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.</p>	<p>Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης όταν συγχωρηγείται με το Hemocinol, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης).</p>
<p>Διλτιαζέμη/Εμτρισιταβίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Διλτιαζέμη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Βεραπαμίλη, Φελοδιπίνη, Νιφεδιπίνη και Νικαρδιπίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί για την εφαβιρένζη, την εμτρισιταβίνη ή την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Όταν η εφαβιρένζη συγχωρηγείται με έναν ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης της συγκέντρωσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα.</p>	<p>Οι αναπροσαρμογές της δόσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου όταν συγχωρηγούνται με το Hemocinol, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου).</p>
<p>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</p>		
<p>Αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A</p>		
<p>Ατορβαστατίνη/Εφαβιρένζη (10 mg q.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26)</p> <p>2-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23)</p> <p>4-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51)</p> <p>Ολικοί δραστικοί αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)</p>	<p>Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ατορβαστατίνης, όταν συγχωρηγείται με το Hemocinol (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης).</p>
<p>Ατορβαστατίνη/Εμτρισιταβίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	

Ατορβαστατίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Πραβαστατίνη/Εφαβιρένζη (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της πραβαστατίνης, όταν συγχωρηγείται με το Hemocinol (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης).
Πραβαστατίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Πραβαστατίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Σιμβαστατίνη/Εφαβιρένζη (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Σιμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Ολικοί δραστηριοί αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (επαγωγή του CYP3A4) Η συγχωρήγηση της εφαβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές της AUC και της C _{max} για την εφαβιρένζη.	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της σιμβαστατίνης, όταν συγχωρηγείται με το Hemocinol (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης).
Σιμβαστατίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Σιμβαστατίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ροσουβαστατίνη/Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται κατά μεγάλο μέρος αμετάβλητη μέσω των κοπράνων. Συνεπώς, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφαβιρένζη.	Το Hemocinol και η ροσουβαστατίνη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Ροσουβαστατίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ροσουβαστατίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Από του στόματος: Αιθινυλοιστραδιόλη+ Νοργεστιμάτη/Εφαβιρένζη (0.035 mg+0.25 mg q.d./600 mg q.d.)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 έως ↓ 25) Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64% (↓ 62 έως ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 έως ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 έως ↓ 85) Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83% (↓ 79 έως ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 έως ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 έως ↓ 90)	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).

	(επαγωγή του μεταβολισμού) Εφαβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	
Αιθινυλοιστραδιόλη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (-/245mg q.d.)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Νοργεστιμάτη/ Αιθινυλοιστραδιόλη/ Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ενέσιμα: Οξική απομεδροξυπρογεστερόνη (DMPA)/ Εφαβιρένζη (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης διάρκειας 3 μηνών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του MPA, μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιελάμβανε εφαβιρένζη και ασθενών που δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από άλλους ερευνητές, παρ' ότι τα επίπεδα του MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα σε ασθενείς που ελάμβαναν εφαβιρένζη και DMPA, παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα, γεγονός που συμφωνεί με την καταστολή της ωορρηξίας.	Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
DMPA/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
DMPA/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Εμφοτεύματα: Ετονογεστρέλη/Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη μπορεί να αναμένεται (επαγωγή του CYP3A4) Υπάρχουν περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αποτυχία των αντισυλληπτικών με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην εφαβιρένζη.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Ετονογεστρέλη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ετονογεστρέλη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Ανοσοκατασταλικά που μεταβολίζονται από του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους)/ Εφαβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. ↓ έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό μπορεί να αναμένεται να εμφανιστεί (λόγω επαγωγής του CYP3A4). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένονται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφαβιρένζη.	Μπορεί να χρειασθούν αναπροσαρμογές της δόσης των ανοσοκατασταλτικού. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων των συγκεντρώσεων του ανοσοκατασταλτικού για τουλάχιστον 2 εβδομάδες (μέχρι

Τακρόλιμους/Εμτρισιταβίνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Τακρόλιμους: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	την επίτευξη σταθερών συγκεντρώσεων) κατά την έναρξη ή την παύση της θεραπείας με Hemocinol.
ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη/Εφαβιρένζη (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (επαγωγή του CYP3A4) Σε μια μελέτη με χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών με λοίμωξη HIV, η συγχωρήγηση της εφαβιρένζης με μεθαδόνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της μεθαδόνης στο πλάσμα και σημεία στέρησης από οπιοειδή. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε 22% κατά μέση τιμή ώστε να κατευναστούν τα στερητικά συμπτώματα.	Η ταυτόχρονη χορήγηση με το Hemocinol θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Μεθαδόνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Μεθαδόνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Μεθαδόνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη/ Εφαβιρένζη	Βουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50% Νορβουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71% Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Παρά τη μείωση στην έκθεση σε βουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε στερητικά συμπτώματα. Μπορεί να μη χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης, όταν συγχωρηγείται με το Hemocinol.
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη/ Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη/ Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

¹ Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της σοφοσβουβίρης.

Μελέτες που διεξήχθησαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εφαιβιρένζη χορηγήθηκε με αζιθρομυκίνη, κετιριζίνη, φουμαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, λοραζεπάμη, νελφίναβιρη, ζιδοβουδίνη, αντιόξινα υδροξειδίου του αργιλίου-μαγνησίου, φαμοτιδίνη ή φλουκοναζόλη. Το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης της εφαιβιρένζης και άλλων αζολικών αντιμυκητιασικών, όπως η κετοκοναζόλη, δεν έχει μελετηθεί.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση της εμτρισιταβίνης με σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη ή φαμισκλοβίρη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με εμτρισιταβίνη, νελφίναβιρη ή ριμπαβιρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες που λαμβάνουν Hemocinol. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν έλεγχο για εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η μηχανική αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιείται πάντοτε σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από το στόμα χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλ. παράγραφο 4.5) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Hemocinol.

Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής της εφαιβιρένζης, συνιστάται η χρήση επαρκών μέτρων αντισύλληψης για 12 εβδομάδες μετά την οριστική παύση του Hemocinol.

Κύηση

Εφαιβιρένζη: Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελοκήλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφαιβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση της εφαιβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφαιβιρένζη.

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

Συγγενείς διαμαρτίες έχουν παρατηρηθεί σε έμβρυα από πιθήκους που έλαβαν εφαιβιρένζη (βλ. παράγραφο 5.3).

Εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη: Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1.000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Μελέτες σε ζώα με την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Hemocinol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με εφαιβιρένζη/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη.

Θηλασμός

Η εφαιβιρένζη, η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης στα νεογνήνητα/βρέφη. Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς το Hemocinol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Ως γενικός κανόνας, δεν συνιστάται σε γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπροξίλης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταβίνης ή της τενοφοβίρης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, αναφέρθηκε ζάλη κατά τη διάρκεια θεραπείας με εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Η εφαιβιρένζη μπορεί να προκαλέσει επίσης ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης ή/και υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση και η χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρικής ανεπάρκειας και όχι συχνά συμβάντα κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπροξίλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της αγωγής με Hemocinol σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του Hemocinol με τροφές μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και των μεμονωμένων συστατικών του σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή καταγράφονται στον Πίνακα 2 πιο κάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος, συχνότητα και το(α) συστατικό(ά) του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση του Hemocinol: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ανέκυψαν με την αγωγή θεωρούμενες δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, οι οποίες αναφέρθηκαν στη μελέτη AI266073 (πάνω από 48 εβδομάδες, n=203) και δεν σχετίστηκαν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, περιλαμβάνουν:

- Συχνές: - ανορεξία
- Όχι συχνές: - ξηροστομία
- ασυνάρτητη ομιλία
- αυξημένη όρεξη
- μειωμένη libido
- μυαλγία

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης παρατιθέμενες σύμφωνα με το(α) συστατικό(ά) στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες

	Εφαιβιρένζη	Εμτρισιταβίνη	Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>			
Συχνές		ουδετεροπενία	
Όχι συχνές		αναιμία ¹	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>			
Συχνές		αλλεργική αντίδραση	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>			
Πολύ συχνές			υποφωσφαταιμία ²
Συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία ³	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία	
Όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία ³		υποκαλαιμία ²
Σπάνιες			γαλακτική οξέωση
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>			
Συχνές	κατάθλιψη (σοβαρή στο 1,6%) ³ , άγχος ³ , μη φυσιολογικά όνειρα ³ , αϋπνία ³	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία	

Όχι συχνές	απόπειρα αυτοκτονίας ³ , σκέψεις αυτοκτονίας ³ , ψύχωση ³ , μανία ³ , παράνοια ³ , ψευδαίσθηση ³ , ευφορική συναισθηματική διάθεση ³ , συγκινησιακή αστάθεια ³ , συγχυτική κατάσταση ³ , επιθετικότητα ³ κατατονία ³		
Σπάνιες	πράξη αυτοκτονίας ^{3,4} , παραλήρημα ^{3,4} , νεύρωση ^{3,4}		
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>			
Πολύ συχνές		κεφαλαλγία	ζάλη
Συχνές	παρεγκεφαλιδικές διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας ³ , υπνηλία (2.0%) ³ , κεφαλαλγία (5.7%) ³ , διαταραχές στην προσοχή (3.6%) ³ , ζάλη (8.5%) ³	ζάλη	κεφαλαλγία
Όχι συχνές	σπασμοί ³ , αμνησία ³ , μη φυσιολογική σκέψη ³ , αταξία ³ , μη φυσιολογικός προσανατολισμός ³ , διέγερση ³ , τρόμος		
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	θολή όραση		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i>			
Όχι συχνές	εμβοές, ίλιγγος		
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>			
Όχι συχνές	έξαψη		
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>			
Πολύ συχνές		διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
Συχνές	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα		παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>			

Συχνές	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), αυξημένα επίπεδα γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT)	αυξημένα επίπεδα AST στον ορό ή/και αυξημένα επίπεδα ALT στον ορό, υπερχολερυθριναιμία	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα		
Σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια ^{3,4}		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>			
Πολύ συχνές	εξάνθημα (μέτριο-σοβαρό, 11,6%, όλων των βαθμών, 18%) ³		εξάνθημα
Συχνές	κνησμός	κυστικό-φουσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση) ¹	
Όχι συχνές	σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα ³ , σοβαρό εξάνθημα (< 1%)	αγγειοίδημα ⁴	
Σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα		αγγειοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>			
Πολύ συχνές		αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης	
Όχι συχνές			ραβδομύλυση ² , μυϊκή αδυναμία ²
Σπάνιες			οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{2,4} , μυοπάθεια ²
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>			
Όχι συχνές			αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi

Σπάνιες			νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ⁴ , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>			
Όχι συχνές	γυναικομαστία		
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>			
Πολύ συχνές			εξασθένηση
Συχνές	κόπωση	πόνος, εξασθένηση	

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

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

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα: Σε κλινικές μελέτες της εφαβιρένζης, τα εξανθήματα ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές εξανθήσεις οι οποίες σημειώθηκαν κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής με εφαβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχώρησε με τη συνέχιση της αγωγής με εφαβιρένζη εντός ενός μηνός. Η αγωγή με Hemocinol μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω του εξανθήματος. Συνιστάται η χρήση κατάλληλων αντιισταμινικών ή/και κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με Hemocinol.

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

Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα: Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος είναι συχνά με την εφαβιρένζη, ένα από τα συστατικά του Hemocinol. Σε κλινικές ελεγχόμενες μελέτες της εφαβιρένζης, συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19% (σοβαρά 2%) των ασθενών, ενώ 2% των ασθενών σταμάτησαν την θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων. Αυτά συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της αγωγής με την εφαβιρένζη και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Μπορεί να εμφανισθούν πολύ συχνότερα όταν το Hemocinol λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων εφαβιρένζης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Η λήψη των δόσεων πριν την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανεκτικότητα αυτών των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Νεφρική δυσλειτουργία: Καθώς το Hemocinol μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Περίληψη του προφίλ ασφάλειας). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Ασθενείς με

κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV, ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπίδραση με διδανοσίνη: Η συγχορήγηση του Hemocinol με διδανοσίνη δεν συνιστάται καθώς οδηγεί σε 40-60% αύξηση στη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία.

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Το Hemocinol δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Ο συνδυασμός σταθερής δόσης εφραβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το Hemocinol (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Εφόσον η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ασθενή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει θεραπεία με Hemocinol (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV ή HCV: Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών είχε συνυπάρχουσα λοίμωξη με HBV (n=13) ή με HCV (n=26) στη μελέτη GS-01-934. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της εφραβιρένζης, της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HIV/HCV λοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη. Εν τούτοις, όπως θα αναμενόταν για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, οι αυξήσεις των AST και ALT παρατηρούνταν συχνότερα από ότι στο γενικό πληθυσμό με HIV λοίμωξη.

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Μερικοί ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τυχαίως 600 mg εφαιβιρένζης δύο φορές ημερησίως συχνά ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

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

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

Ποσοστό έως 30% της δόσης της εμτρισιταβίνης και περίπου 10% της δόσης της τενοφοβίρης μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταβίνη ή η τενοφοβίρη μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντιικά φάρμακα για τη θεραπεία HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί, κωδικός ATC: J05AR06

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εφαιβιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφαιβιρένζη αναστέλλει μη ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την RT του Ιού της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας τύπου 2 (HIV-2), ούτε τις κυτταρικές πολυμεράσες του δεοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) (α , β , γ και δ). Η εμτρισιταβίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μετατρέπεται *in vivo* σε τενοφοβίρη, ένα μονοφωσφορικό νουκλεοσιδικό (νουκλεοτιδικό) ανάλογο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης.

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

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

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της εφαιβιρένζης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, θετική και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής, μονής ακολουθίας 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη του QT σε 58 υγιή άτομα που παρουσιάζουν CYP2B6 πολυμορφισμούς. Η μέση C_{max} της εφαιβιρένζης σε άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση 600 mg ημερησίας δόσης για 14 ημέρες ήταν 2,25 φορές επί τη μέση C_{max} που παρατηρήθηκε σε άτομα με CYP2B6 *1/*1 γονότυπο. Παρατηρήθηκε θετική σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση της εφαιβιρένζης και την παράταση του QTc. Βάσει της σχέσης συγκέντρωσης-QTc, η μέση παράταση του QTc και το

ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% είναι 8,7 ms και 11,3 ms στα άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση 600 mg ημερήσιας δόσης για 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιική δράση *in vitro*

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

Σε μελέτες συνδυασμού για την αξιολόγηση της *in vitro* αντιικής δράσης με το συνδυασμό εφαιβιρένζης και εμτρισιταβίνης, εφαιβιρένζης και τενοφοβίρης και εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης, παρατηρήθηκαν επιπροσθέτως συνεργικά αντι-ικά αποτελέσματα.

Αντοχή

Η αντοχή στην εφαιβιρένζη μπορεί να επιλεγεί *in vitro* και είχε ως αποτέλεσμα μεμονωμένες ή πολλαπλές υποκαταστάσεις αμινοξέων στην HIV-1 RT, συμπεριλαμβανομένων των L100I, V108I, V179D και Y181C. Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε μία απότομη αύξηση στο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφαιβιρένζη. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Η διασταυρούμενη αντοχή στην εφαιβιρένζη, τη νεβιραπίνη και τη δελαβιδίνη *in vitro* έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις NNRTIs.

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

Παρατηρήθηκε αντοχή στην εμτρισιταβίνη ή την τενοφοβίρη *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1, λόγω της ανάπτυξης μιας υποκατάστασης M184V ή M184I στην RT με την εμτρισιταβίνη ή μιας υποκατάστασης K65R στην RT με την τενοφοβίρη. Ιοί ανθεκτικοί στην εμτρισιταβίνη που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, την τενοφοβίρη και τη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί να επιλεγεί και με την αβακαβίρη ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία στις ουσίες αυτές, ως και στη λαμβουδίνη, την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη. Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στελέχη του HIV-1 που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη. Τόσο η μετάλλαξη K65R όσο και η M184V/I παραμένουν πλήρως ευαίσθητες στην εφαιβιρένζη. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην RT του HIV-1 έχει επιλεγεί από την τενοφοβίρη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στην αβακαβίρη, την εμτρισιταβίνη, την τενοφοβίρη και τη λαμβουδίνη.

Ασθενείς με HIV-1 που εμφανίζουν τρεις ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν είτε υποκατάσταση M41L είτε L210W στην RT, επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην αγωγή με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

In vivo αντοχή (πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς): Σε μια ανοικτή τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, στην οποία η εφαιβιρένζη, η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη χρησιμοποιήθηκαν ως μεμονωμένα σκευάσματα (ή ως εφαιβιρένζη και σταθερός συνδυασμός εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης από την 96^η μέχρι την 144^η εβδομάδα) διενεργήθηκε γονοτυπική ανάλυση σε απομονωμένα στελέχη HIV-1 πλάσματος από όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV RNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 144^η εβδομάδα ή πρώιμη οριστική παύση του φαρμάκου (βλ. παράγραφο για την Κλινική εμπειρία). Από την 144^η εβδομάδα:

- Η μετάλλαξη M184V/I παρατηρήθηκε σε 2/19 (10,5%) απομονωμένα στελέχη από ασθενείς που αναλύθηκαν στην ομάδα θεραπείας με εφαιβιρένζη + εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και σε 10/29 (34,5%) απομονωμένα στελέχη από ασθενείς που αναλύθηκαν στην ομάδα η οποία έλαβε εφαιβιρένζη + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη (τιμή $p < 0,05$, Fisher's Exact Test, το οποίο συγκρίνει την ομάδα εμτρισιταβίνης + τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με την ομάδα λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης μεταξύ όλων των ασθενών).
- Κανένας ιός που αναλύθηκε δεν περιείχε τη μετάλλαξη K65R ή K70E.
- Αναπτύχθηκε γονοτυπική αντοχή του ιού στην εφαιβιρένζη, κατά κύριο λόγο η μετάλλαξη K103N, στους 13/19 (68%) ασθενείς στην ομάδα εφαιβιρένζη + εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και στους 21/29 (72%) ασθενείς στην ομάδα εφαιβιρένζη + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη. Μία περίπτωση της ανάπτυξης μεταλλάξεων που σχετίζονται με την αντοχή παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

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

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

* τιμή $p < 0,05$, Fisher's Exact Test, το οποίο συγκρίνει την ομάδα εφαιβιρένζη + εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη δισοπρόξιλη με την ομάδα εφαιβιρένζη + λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης μεταξύ όλων των ασθενών.

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

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

Στην ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης GS-01-934, όπου οι ασθενείς έλαβαν συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε άδειο στομάχι, παρατηρήθηκαν 3 πρόσθετες περιπτώσεις αντοχής. Και οι 3 ασθενείς είχαν λάβει σταθερή δόση συνδυασμού λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης και εφαιβιρένζη για 144 εβδομάδες και στη συνέχεια άλλαξαν σε συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Δύο ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιολογική απότομη αύξηση ανέπτυξαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στην εφαιβιρένζη (NNRTI) συμπεριλαμβανομένων των υποκαταστάσεων K103N, V106V/I/M και Y188Y/C στην ανάστροφη μεταγραφάση κατά την 240^η εβδομάδα (96 εβδομάδες θεραπείας με συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης) και κατά την 204^η εβδομάδα (60 εβδομάδες θεραπείας με συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης). Ένας τρίτος ασθενής είχε προϋπάρχουσες υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στην εφαιβιρένζη (NNRTI) και την υποκατάσταση M184V στην ανάστροφη μεταγραφάση που σχετίζεται με αντίσταση στην εμτρισιταβίνη κατά την είσοδο στην εκτεταμένη φάση με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και παρουσίασε υποβέλτιστη ιολογική ανταπόκριση, και ανέπτυξε τις υποκαταστάσεις K65K/R, S68N και K70K/E

σχετιζόμενες με αντοχή σε NRTI κατά την 180^η εβδομάδα (36 εβδομάδες θεραπείας με συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης).

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια ανοικτή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 ελάμβαναν είτε μία φορά ημερησίως θεραπευτικό σχήμα με εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και εφαβιρένζη μία φορά ημερησίως (παρακαλώ, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το συνδυασμό σταθερής δόσης εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 144 εβδομάδες θεραπείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας στη μελέτη GS-01-934 είχαν την επιλογή να συνεχίσουν σε μια ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε άδειο στομάχι. Δεδομένα είναι διαθέσιμα από 286 ασθενείς που άλλαξαν σε συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης: 160 είχαν προηγουμένως λάβει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και 126 είχαν προηγουμένως λάβει συνδυασμό σταθερής δόσης λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης και εφαβιρένζη. Υψηλά ποσοστά ιολογικής καταστολής διατηρήθηκαν από ασθενείς και από τις δύο αρχικές ομάδες θεραπείας, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στην ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης. Μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με συνδυασμό σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, οι συγκεντρώσεις πλάσματος HIV-1 RNA παρέμειναν < 50 αντίγραφα/ml στο 82% των ασθενών και < 400 αντίγραφα/ml στο 85% των ασθενών (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (Intention To Treat, ITT), απουσία=αποτυχία).

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

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 εβδομάδων από τη μελέτη AI266073 στην οποία ο συνδυασμός σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης χορηγήθηκε σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή

	Ομάδα θεραπείας	
--	-----------------	--

Τελικό σημείο	Συνδυασμός σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (N=203) n/N (%)	Παρέμειναν στο αρχικό θεραπευτικό σχήμα (N=97) n/N (%)	Διαφορά μεταξύ συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και αρχικού θεραπευτικού σχήματος (95% CI)
ασθενείς με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% έως 25,6%)
M= Αποκλεισμός	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% έως 6,7%)
M=Αποτυχία	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% έως 9,3%)
Τροποποιημένη LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% to 2,7%)
ασθενείς με HIV-1 RNA < 200 αντίγραφα/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% έως 2,2%)
M= Αποκλεισμός	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% έως 4,2%)
M= Αποτυχία	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% έως 7,9%)

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

M: Απουσία

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

Όταν τα δύο στρώματα αναλύθηκαν ξεχωριστά, τα ποσοστά ανταπόκρισης του στρώματος σε προηγούμενη αγωγή με αναστολείς πρωτεάσης (PI) ήταν αριθμητικώς χαμηλότερα για ασθενείς που άλλαξαν σε συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης [92,4% έναντι 94,0% για την PVR (ανάλυση ευαισθησίας) για το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και τους SBR ασθενείς (*stayed on their baseline regimen*) αντίστοιχα, μία διαφορά (95%CI) από -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Στο στρώμα πριν την αγωγή με NNRTI, τα ποσοστά απόκρισης ήταν 98,9% έναντι 97,4% για το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και τους SBR ασθενείς αντίστοιχα, μία διαφορά (95%CI) από 1,4% (-4,0%, 6,9%).

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

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

Προηγούμενα συστατικά του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (N=299)	Προηγούμενη αγωγή με βάση NNRTI (N=104)	Προηγούμενη αγωγή με βάση αναστολείς πρωτεάσης (PI) (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατική προηγούμενη θεραπεία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς

που παρουσιάζουν ιολογική αποτυχία στο αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής ή σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες φαρμακοτεχνικές μορφές των εφαβιρένζης, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των εφαβιρένζης, εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, χορηγούμενα μεμονωμένα, σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου συνδυασμού σταθερής δόσης εφαβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο εφαβιρένζης 600 mg συν ένα σκληρό καψάκιο εφαβιρένζης 200 mg συν ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg, συγχρηγούμενα, απεδείχθη μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε νηστικά υγιή άτομα στη μελέτη GS-US-177-0105 (βλ. Πίνακα 6).

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

Παράμετροι	Εφαβιρένζη (n=45)			Εμτρισιταβίνη (n=45)			Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n=45)		
	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

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

Αναφορά: εφάπαξ δόση δισκίου 600 mg εφαβιρένζης, καψακίου 200 mg εμτρισιταβίνης και δισκίου 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης λαμβανόμενα υπό συνθήκες νηστείας.

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

GMR=geometric least-squares mean ratio (γεωμετρικός μέσος λόγος ελάχιστων τετραγώνων), CI=confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης).

Απορρόφηση

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών και οι συγκεντρώσεις στην κατάσταση ισορροπίας επετεύχθησαν σε 6 έως 7 ημέρες. Σε 35 ασθενείς που έπαιρναν 600 mg εφαβιρένζης μία φορά την ημέρα, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στην κατάσταση ισορροπίας ήταν 12,9 ± 3,7 μM (29%) [μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (S.D.)],

(συντελεστής μεταβολής (%CV)), η ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min}) στην κατάσταση ισορροπίας ήταν $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%) και η AUC ήταν $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%).

Η εμτρισιταβίνη απορροφάται ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 1 έως 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Μετά την από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων εμτρισιταβίνης σε 20 ασθενείς με λοίμωξη HIV, η C_{max} στην κατάσταση ισορροπίας ήταν $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (μέση τιμή \pm S.D.) (39%CV), η C_{min} στην κατάσταση ισορροπίας ήταν $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80%) και η AUC ήταν $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) σε ένα διάστημα 24 ωρών μεταξύ των δόσεων.

Μετά την από στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 στην κατάσταση νηστείας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις τενοφοβίρης επετεύχθησαν εντός μίας ώρας και οι τιμές C_{max} και AUC (μέση τιμή \pm S.D.) (%CV) ήταν $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%) και $2.287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%), αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση της τενοφοβίρης από την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%.

Επίδραση της τροφής

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει αξιολογηθεί παρουσία τροφής.

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

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

Κατανομή

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

Η *in vitro* δέσμευση της εμτρισιταβίνης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 4% και ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων στο εύρος από 0,02 έως 200 $\mu\text{g/ml}$. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της εμτρισιταβίνης υπολογίσθηκε περίπου στα 1,4 l/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, η εμτρισιταβίνη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Ο μέσος λόγος συγκέντρωσης πλάσματος προς αίμα ήταν περίπου 1,0 και ο μέσος λόγος συγκέντρωσης σπέρματος προς πλάσμα ήταν περίπου 4,0.

Η *in vitro* δέσμευση της τενοφοβίρης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ή του ορού είναι < 0,7% και 7,2%, αντίστοιχως, σε εύρος συγκεντρώσεων της τενοφοβίρης από 0,01 έως 25 $\mu\text{g/ml}$. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της τενοφοβίρης υπολογίσθηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, η τενοφοβίρη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα.

Βιομετασχηματισμός

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

μελέτες, η εφραβιρένζη δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

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

Η εφραβιρένζη έχει δείχθει ότι επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού του, το οποίο μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε ορισμένους ασθενείς. Σε εθελοντές που δεν είχαν λοίμωξη HIV, πολλαπλές δόσεις των 200 έως 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη από την προβλεπόμενη έκταση της συσσώρευσης (22 έως 42% χαμηλότερη) και μικρότερη τελική ημίσεια ζωή 40 έως 55 ώρες (ημίσεια ζωή μιας εφάπαξ δόσης 52 έως 76 ώρες). Η εφραβιρένζη έχει επίσης δείχθει ότι επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις της ραλτεγκραβίρης (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) είναι μειωμένες σε παρουσία της εφραβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5, Πίνακα 1). Αν και τα δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η εφραβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο αυξημένων όσο και μειωμένων εκθέσεων στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχωρηγούνται με την εφραβιρένζη *in vivo*. Η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης δεν είναι σαφής.

Ο μεταβολισμός της εμτρισιταβίνης είναι περιορισμένος. Ο βιομετασχηματισμός της εμτρισιταβίνης περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και το σχηματισμό των 3'-σουλφοξειδίου διαστερομερών (περίπου το 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-Ο-γλυκουρονίδιο (περίπου το 4% της δόσης). Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ούτε η τενοφοβίρη αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP. Ούτε η εμτρισιταβίνη ούτε η τενοφοβίρη ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελείται από όλες τις μείζονες ισομορφές του ανθρώπινου CYP, οι οποίες συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων. Επίσης, η εμτρισιταβίνη δεν αναστέλλει την ουριδινό-5'-διφωσφογλυκουρονυλική μεταφοράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονίδωση.

Αποβολή

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

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

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

Φύλο

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

Εθνικότητα

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης, της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μετά από συγχρόνηση των μεμονωμένων φαρμακοτεχνικών μορφών ή ως συνδυασμός σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με νεφρική δυσλειτουργία.

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

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

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

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

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

Το Hemocinol δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού σταθερής δόσης εφαιβιρένζης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με ηπατική δυσλειτουργία. Το Hemocinol πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Το Hemocinol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης της εφαιβιρένζης, η ημίσεια ζωή διπλασιάσθηκε στη μεμονωμένη περίπτωση ασθενούς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte Κατηγορία Γ), δείχνοντας πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων της εφαιβιρένζης δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte Κατηγορία Α) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να καθορισθεί εάν η μέτρια ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte Κατηγορία Β ή Γ) επηρεάζει την φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης.

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη: Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώσθηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς

ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πίθηκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

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

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

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

Συνδυασμός εμπρισταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης: Μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας ενός μηνός ή λιγότερο με το συνδυασμό αυτών των δύο συστατικών δεν έδειξαν επιδείνωση των τοξικολογικών επιδράσεων, σε σύγκριση με μελέτες με τα ξεχωριστά συστατικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, τύπου A (E468)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Πολοξαμερή 407
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά το 1^ο άνοιγμα: 30 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 90 (3 φιάλες με 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ