

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц (efavirenz), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и тенофовир дизопроксил фосфат (tenofovir disoproxil phosphate), еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Розова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с размери приблизително 20,0 x 10,7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е фиксирана комбинация от ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Показан е за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1) при възрастни на и над 18 години с вирусно потискане на HIV-1 с РНК нива от < 50 копия/ml от тяхната настояща комбинирана антиретровирусна терапия за повече от три месеца. Пациентите не трябва да са преживели вирусологичен неуспех при минало антиретровирусно лечение и трябва да е известно, че нямат скрити вирусни щамове с мутации, придаващи значима резистентност към някоя от трите съставки, съдържащи се в Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva преди започването на тяхната първа антиретровирусна терапевтична схема (вж. точки 4.4 и 5.1).

Демонстрирането на ползата от комбинацията ефавиренц, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се основава предимно на 48-седмични данни от клинично изпитване, при което пациенти със стабилно вирусно потискане от комбинирана антиретровирусна терапия, преминават на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точка 5.1). В момента няма налични данни от клинични изпитвания с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при лечение на нелекувани или многократно лекувани преди това пациенти.

Няма данни в подкрепа на комбинацията ефавиренц, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и други антиретровирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е една таблетка, приета перорално, един път дневно.

Ако пациентът пропусне доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva възможно най-скоро и да се продължи по обичайната схема на прилагане. Ако пациентът пропусне доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, трябва да се приеме друга таблетка. Ако пациентът повърне повече от 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, той/тя не трябва да приема втора доза.

Препоръчително е Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva да се приема на празен стомах, тъй като храната може да повиши експозицията и съответно да доведе до увеличаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точки 4.4 и 4.8). За да се подобри поносимостта към ефавиренц по отношение на нежелани реакции от страна на нервната система, се препоръчва приемането на дозата да става преди лягане (вж. точка 4.8).

Предполага се, че експозицията на тенофовир (AUC) ще бъде приблизително 30% по-ниска след приложение на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на празен стомах, в сравнение с отделния компонент тенофовир дизопроксил, приет с храна (вж. точка 5.2). Липсват данни за клиничната интерпретация на намалението на фармакокинетичната експозиция. При пациенти с вирусно потискане, клиничното значение на това намаление се очаква да е ограничено (вж. точка 5.1).

Ако е показано преустановяване на терапията с един от компонентите на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, или е необходима промяна на дозата, има на разположение отделни препарати, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Моля, прочетете Кратката характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Ако терапията с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се преустанови, трябва да се има предвид продължителния полуживот на ефавиренц (вж. точка 5.2) и продължителното време на вътреклетъчен полуживот на емтрицитабин и тенофовир. Поради различията между пациентите по отношение на тези параметри и съображения относно развитието на резистентност, трябва да се направи справка с указанията за лечение на HIV, като се вземе предвид причината за преустановяване на лечението.

Корекция на дозата: Ако Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се прилага едновременно с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, може да се обмисли прилагането на допълнителна доза 200 mg/дневно (800 mg общо) ефавиренц (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага корекция в интервала на прилагане на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Степен A) могат да бъдат лекувани с обичайната препоръчителна доза на комбинацията ефавиренц, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациентите трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за нежелани реакции, особено при симптоми от страна на нервната система, свързани с ефавиренц (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ако лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се преустанови при пациенти, които имат коинфекция с HIV и HBV, тези пациенти трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение за прояви на обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на комбинацията ефавиренц, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Таблетките Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се поглъщат цели с вода, веднъж дневно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Тежко чернодробно увреждане (СРТ Степен С) (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерго алкалоиди (например, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин). Конкуренцията за цитохром P450 (CYP) 3A4 с ефавиренц може да доведе до потискане на метаболизма и създаване на възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции (например, сърдечни аритмии, продължителна седация или потискане на дишането) (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение с елбасвир/гразопревир поради очакваните значителни понижения на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир. Този ефект се дължи на индукцията на CYP3A4 или P-гр от ефавиренц и може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с вориконазол. Ефавиренц значително понижава плазмената концентрация на вориконазол, като вориконазол също значително увеличава плазмената концентрация на ефавиренц. Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е комбиниран продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да се променя (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) поради риск от понижаване на плазмените концентрации и намалени клинични ефекти на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Прилагане при пациенти с:

- фамилна анамнеза за внезапна смърт или за вродено удължаване на QTc-интервала на електрокардиограмите или за всяко друго клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc-интервала.
- анамнеза за симптоматична сърдечна аритмия или с клинично значима брадикардия или с конгестивна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена левокамерна фракция на изтласкване.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагниемия.

Съвместно прилагане с лекарства, за които е известно, че удължават QTc-интервала (проаритмични). Тези лекарства включват:

- антиаритмични средства от класове IA и III,
- невротлептици, антидепресанти,
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолови противогъбични средства,

- някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- определени антималярийни средства,
- метадон (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Като фиксирана комбинация Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи същите активни вещества, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо да се коригира дозата, например с рифампицин (вж. точка 4.2). Поради сходство с емтрицитабин,

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като ламивудин (вж. точка 4.5).

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва, тъй като се очаква плазмените концентрации на велпатасвир и воксилапревир да спаднат след едновременно приложение с ефавиренц, а това би довело до намален терапевтичен ефект на софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

Няма данни за безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в комбинация с други антиретровирусни средства.

Едновременната употреба на екстракти от Ginkgo biloba не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Преминаване от антиретровирусна схема, базирана на протеазни инхибитори

Наличните понастоящем данни показват тенденция преминаването на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти, които са на лечение с антиретровирусна схема, базирана на протеазни инхибитори, да доведе до намален отговор на лечението (вж. точка 5.1). Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за повишаване на вирусния товар, и тъй като профилът на безопасност на ефавиренц се различава от този на протеазните инхибитори, да се наблюдават и за нежелани реакции.

Опортюнистични инфекции

Пациентите, които приемат ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията и поради това трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти с HIV-свързани заболявания.

Предаване на HIV

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Ефект на храната

Приложението на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с храна може да повиши експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до повишена честота на нежелани

реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva да се приема на гладно, за предпочитане преди лягане.

Чернодробно заболяване

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не са установени при пациенти със значими подлежащи чернодробни нарушения (вж. точка 5.2). Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Тъй като ефавиренц се метаболизира основно от цитохром Р450 системата, необходимо е повишено внимание при прилагането на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva при пациенти с леко чернодробно увреждане. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за свързани с ефавиренц нежелани реакции, особено за симптоми от страна на нервната система. Трябва да се правят периодично лабораторни изследвания за оценка на тяхното чернодробно заболяване (вж. точка 4.2).

При пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително активен хроничен хепатит, се наблюдава увеличена честотата на аномалии в чернодробната функция при провеждане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и трябва да бъдат под наблюдение съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване или трайно покачване на серумните трансминази до над 5 пъти горната граница на нормата, ползата от продължаване на терапията с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да бъде преценена спрямо потенциалния риск от значима чернодробна токсичност. При такива пациенти трябва да се обмисли временно прекратяване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва проследяване на чернодробните ензими.

Чернодробни събития

Наблюдавани са постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност и при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други определени рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими при всички пациенти, независимо от предшестващата чернодробна дисфункция или други рискови фактори.

Пациенти с HIV и хепатит В (HBV) или хепатит С (HCV) коинфекция

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия имат повишен риск от тежки и потенциално летални нежелани реакции.

При пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В (HBV), лекарите трябва да направят справка със съвременните препоръки за лечение на HIV за постигане на оптимален контрол на HIV инфекцията.

Ако едновременно се прилага антивирусна терапия за хепатит В или С, моля направете справка със съответната Кратка характеристика на продукта за тези лекарствени продукти.

Безопасността и ефикасността на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не са проучени при лечение на хронична HBV инфекция. При фармакодинамични проучвания емтрицитабин и тенофовир, поотделно или в комбинация, показват активност срещу HBV (вж. точка 5.1). Ограниченият клиничен опит предполага, че емтрицитабин и тенофовир дизопроксил имат анти-HBV активност, когато се използват в антиретровирусна комбинирана терапия за контрол на HIV инфекцията. Прекратяването на терапията с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при HIV инфектирани пациенти, които имат коинфекция с HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита. Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, трябва непрекъснато да се проследяват клинично и лабораторно в продължение на не по-малко от четири месеца след прекратяване на лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване

или цироза, прекратяване на лечението не се препоръчва, тъй като обострянето на хепатита след прекратяване на лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Удължаване на QTc-интервала

Удължаването на QTc-интервала е наблюдавано при употребата на ефавиренц (вж. точки 4.5 и 5.1). При пациенти с повишен риск от torsade de pointes или такива, които приемат лекарства с известен риск за torsade de pointes, да се обмисли употребата на алтернативи на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Психични симптоми

Съобщава се за психични нежелани реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. Пациенти с предшестваща анамнеза за психични нарушения са изложени на по-висок риск от сериозни психични нежелани реакции. По-специално, тежката депресия е по-честа при пациентите с анамнеза за депресия. Освен това има постмаркетингови съобщения за тежка депресия, смърт вследствие на самоубийство, халюцинации, психозоподобно поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако получат симптоми, като тежка депресия, психоза или суицидно намерение, трябва да се свържат незабавно със своя лекар, за да се прецени вероятността симптомите да са свързани с употребата на ефавиренц и ако това е така, да се определи дали рискът от продължаването на терапията надхвърля ползата от лечението (вж. точка 4.8).

Симптоми от страна на нервната система

Симптоми, включващи, но не ограничаващи се до замаяност, безсъние, сънливост, намалена концентрация и патологични сънища, са често съобщавани нежелани реакции при пациенти, приемащи ефавиренц 600 mg дневно в клинични проучвания. Замаяност е наблюдавана също и при клинични проучвания с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Главоболие е наблюдавано при клинични проучвания с емтрицитабин (вж. точка 4.8). Симптомите от страна на нервната система, свързани с ефавиренц, обикновено започват по време на първия или втория ден от терапията и обикновено отзвучават след първите две до четири седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако се появят, тези симптоми е много вероятно да отзвучат в хода на терапията и че не предполагат последваща поява на някои от по-рядко срещаните психични симптоми.

Гърчове

Конвулсии са наблюдавани при пациенти, приемащи ефавиренц, обикновено при съществуващи анамнестични данни за гърчове. При пациенти със съпътстващо лечение с антиконвулсанти, които основно се метаболизират в черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, може да е необходимо периодично проследяване на плазмените нива. При проучване на лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин се понижават при едновременното прилагане на карбамазепин и ефавиренц (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание при всеки пациент с анамнеза за гърчове.

Бъбречно увреждане

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага корекция на дозата на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да бъде постигнато при лечение с комбинираната таблетка (вж. точки 4.2 и 5.2). Употребата на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се избягва при едновременно или скорошно приложение на нефротоксичен лекарствен продукт. Ако съпътстващата употреба на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и нефротоксични средства (като аминогликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, сидофовир, интерлевкин-2) е неизбежна, бъбречната функция трябва да се проследява ежеседмично (вж. точка 4.5).

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с високи дози или множество нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция трябва да се наблюдава достатъчно редовно.

Има съобщения от клиничната практика за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишаване на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил в клиничната практика (вж. точка 4.8).

Препоръчва се креатининовият клирънс да се изчислява при всички пациенти, преди започване на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, както и да се наблюдава бъбречната функция (креатининов клирънс и серумен фосфат) след две до четири седмици от лечението, след три месеца от лечението и след това на всеки три до шест месеца при пациенти без бъбречни рискови фактори. При пациенти с анамнеза за нарушена бъбречна функция или пациенти, изложени на риск от нарушена бъбречна функция е необходимо по-често проследяване на бъбречната функция.

Ако при пациент, лекуван с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, серумният фосфат е $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовият клирънс е понижен до $< 50 \text{ ml/min}$, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включително определяне на кръвната захар, калия в кръвта и концентрацията на глюкоза в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е комбиниран продукт и не може да се променя интервала на дозиране за отделните съставки, лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се преустанови при пациенти с доказан креатининов клирънс $< 50 \text{ ml/min}$ или понижение на серумния фосфат до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$). Прекъсване на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се обмисли също и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина. Когато е показано преустановяване на лечението с една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, или когато се налага промяна на дозата, съществуват отделни лекарствени продукти, съдържащи ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху костите

При 144-седмично контролирано клинично проучване (GS-99-903), сравняващо тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при пациенти без предварителна антиретровирусна терапия, е наблюдавано леко понижение на костната минерална плътност (bone mineral density, BMD) на бедрената кост и гръбначния стълб и в двете групи на лечение. Намалването BMD на гръбначния стълб и промените в костните биомаркери на 144-та седмица, в сравнение с изходните стойности, са значимо по-големи в групата на лечение с тенофовир дизопроксил. В същата група, намалването BMD на бедрената кост е значимо по-голямо до 96-та седмица. В същото време, не е наблюдаван повишен риск от фрактури или данни за клинично значими костни аномалии за периода от 144 седмици в това проучване.

При други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразено намалване на BMD е наблюдавано при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил и ограничените дългосрочни данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативни схеми на лечение трябва да се обмислят при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

Костните аномалии като остеомаляция, която може да се прояви като персистираща или влошаваща се болка в костите, и която нечесто допринася за фрактури, може да се свърже с индуцирана от тенофовир дизопроксил тубулопатия на проксималните бъбречни каналчета (вж. точка 4.8).

Тенофовир дизопроксил може също да причини намалване на BMD.

Ако се подозират или открият костни аномалии, трябва да се предприеме подходяща консултация.

Кожни реакции

Съобщен е лек до умерен обрив при прилагане на отделните съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Обривът, свързан със съставката ефавиренц обикновено преминава при продължаване на лечението. Подходящи антихистаминови средства и/или кортикостероиди може да подобрят поносимостта и да ускорят преминаването на обрива.

Тежък обрив, свързан с образуване на мехури, влажна десквамация или разязвяване се наблюдава при по-малко от 1 % от пациентите, лекувани с ефавиренц (вж. точка 4.8). Честотата на еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson е приблизително 0,1%.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се преустанови при пациенти, развиващи тежък обрив с образуване на мехури, десквамация, засягане на лигавиците или треска. Опитът с ефавиренц при пациенти, които са преустановили лечение с други антиретровирусни средства от класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) е ограничен. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва при пациенти, които са имали животозастрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson), докато са приемали ННИОТ.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото няма категорични доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените указания за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се овладяват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични прояви с неизвестна етиология, особено неврологични прояви. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се

съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Пациенти с HIV-1 скрити мутации

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с HIV-1 носител на K65R, M184V/I или K103N мутации (вж. точки 4.1 и 5.1).

Старческа възраст

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучвана при пациенти на възраст над 65 години. Пациентите в старческа възраст са по-склонни да имат нарушена чернодробна или бъбречна функция, поради това е необходимо повишено внимание при лечение на пациенти в старческа възраст с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva съдържа ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са идентифицирани поотделно при тези вещества, може да се появят и при Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Като фиксирана комбинация, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи съставките емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи ефавиренц, освен ако е необходимо да се коригира дозата, например с рифампицин (вж. точка 4.4). Поради сходството си с емтрицитабин, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага съпътстващо с други цитидинови аналози, като ламивудин.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се приема съпътстващо с адефовир дипивоксил или с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Ефавиренц е *in vivo* индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1. Съединения, които са субстрати на тези ензими могат да понижат плазмените си концентрации при съпътстващо приложение с ефавиренц. Ефавиренц може да е индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; наблюдавано е също и инхибиране *in vitro*, и нетният ефект от съпътстващото приложение със субстрати на тези ензими не е ясен (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да се повиши, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например, сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни продукти (например екстракти от *Ginkgo biloba* и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, могат да доведат до понижени плазмени концентрации на ефавиренц. Съпътстващото приложение на жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на екстракти от *Ginkgo biloba* не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на ефавиренц с метамизол, който е индуктор на метаболизиращите ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да предизвика намаляване на плазмените концентрации на ефавиренц с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато метамизол и ефавиренц се прилагат едновременно; клиничният отговор и/или нивата на лекарството трябва да се проследяват според случая.

In vitro и клинични проучвания на фармакокинетичните взаимодействия са показали, че възможността за осъществени чрез CYP450 взаимодействия, включващи емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, с други лекарствени продукти е малка.

Взаимодействие с тестове за наличие на канабиноиди

Ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Получени са фалшиво положителни резултати от изследвания на урината за наличие на канабиноиди при някои скринингови тестове при неинфектирани и HIV-инфектирани пациенти, получаващи ефавиренц. При такива случаи се препоръчва потвърждаващо изследване с по-специфичен метод, като газова хроматография/мас спектрометрия.

Противопоказания за съпътстващо приложение

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерго алкалоиди (например, ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като потискането на техния метаболизъм може да доведе до тежки, животозастрашаващи състояния (вж. точка 4.3).

Елбасвир/гразопревир

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Zentiva с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичния отговор към елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Вориконазол

Съпътстващото приложение на стандартни дози ефавиренц и вориконазол е противопоказано. Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е комбиниран продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да се променя; поради това вориконазол и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

Жълт кантарион (Hypericum perforatum)

Съпътстващото приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или растителни продукти, съдържащи жълт кантарион, е противопоказано. Плазмените нива на ефавиренц могат да бъдат намалени при съпътстващата употреба на жълт кантарион поради индуциране на лекарство-метаболизиращите ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно, нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се увеличат при спиране на жълтия кантарион. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да продължи поне 2 седмици след прекратяване на лечението (вж. точка 4.3).

Лекарства, удължаващи QT-интервала

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е противопоказан за съпътстваща употреба с лекарства, за които е известно, че удължават QTc-интервала и могат да доведат до torsade de pointes, като: антиаритмични лекарствени средства от класове IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолови противогъбични средства, някои неседативни антихистамини (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, определени антималярни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва съпътстващо приложение

Атазанавир/ритонавир

Няма достатъчно данни, за да може да се дадат препоръки относно прилагането на атазанавир/ритонавир в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Поради това съпътстващото приложение на атазанавир/ритонавир и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Диданозин

Съпътстващото приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и диданозин не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Софосбувир/велпатасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4 и Таблица 1).

Лекарствени продукти с бъбречна елиминация

Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно от бъбреците, съпътстващото приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активната тубулна секреция (напр. цидофовир), може да повишат серумните концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти.

Трябва да се избягва употребата на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия

Взаимодействия между Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva или неговите отделни компонент(и) и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишаването е отбелязано с „↑“, намаляването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „b.i.d.“, веднъж дневно с „q.d.“, а веднъж на всеки 8 часа с „q8h“). Ако са известни, 90 % доверителни интервали са посочени в скоби.

Таблица 1: Взаимодействия между Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva или на неговите отделни компоненти и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Протеазни инхибитори		

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Атазанавир/ритонавир/тенофовир дизопроксил (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% (↓ 42 до ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 до ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 до ↑ 10) Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир с тенофовир води до повишена експозиция на тенофовир. По-високите концентрации на тенофовир могат да потенцират нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения.	Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва.
Атазанавир/ритонавир/ефавиренц (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., всички, приложени с храна) Атазанавир/ритонавир/ефавиренц (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., всички, приложени с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔* (↓ 9% до ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 до ↓ 51) Атазанавир (pm): AUC: ↔** (↓ 10% до ↑ 26%) C _{max} : ↔** (↓ 5% до ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * Когато се сравнява с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg q.d. вечер, без ефавиренц. Това намаляване на C _{min} на атазанавир може да окаже негативно влияние върху ефикасността на атазанавир. ** въз основа на историческо сравнение. Едновременното приложение на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва.	
Атазанавир/ритонавир/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Дарунавир/ритонавир/ефавиренц (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>*по-ниски от препоръчителните дози; подобни находки се очакват с препоръчителните дози.</p>	<p>Дарунавир: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (СУРЗА4 индукция)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (СУРЗА4 инхибиране)</p>	<p>Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се използва в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се използва схемата</p>
<p>Дарунавир/ритонавир/тенофовир дизопроксил (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>*по-ниска от препоръчителната доза</p>	<p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	<p>дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. Дарунавир/ритонавир трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.</p>
<p>Дарунавир/ритонавир/емтрицитабин</p>	<p>Взаимодействието не е проучено. Въз основа на различните пътища на елиминиране, не се очаква взаимодействие.</p>	<p>Вижте реда на ритонавир по-долу. Може да е показано проследяване на бъбречната функция, особено при пациенти с подлежащо системно или бъбречно заболяване, или при пациенти, приемащи нефротоксични лекарства.</p>
<p>Фосампренавир/ритонавир/ефавиренц (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия.</p>	<p>Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и фосампренавир/ритонавир могат да се приемат едновременно без корекция на дозата. Вижте реда на ритонавир по-долу.</p>
<p>Фосампренавир/ритонавир/емтрицитабин</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	
<p>Фосампренавир/ритонавир/тенофовир дизопроксил</p>	<p>Взаимодействието не е проучено.</p>	
<p>Индинавир/ефавиренц (800 mg q8h/200 mg q.d.)</p>	<p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Индинавир: AUC: ↓ 31% (↓ 8 до ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Подобно намаление на експозицията на индинавир е наблюдавано, когато индинавир 1 000 mg q8h е прилаган с ефавиренц 600 mg q.d. (СУРЗА4 индукция)</p> <p>За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.</p>	<p>Няма достатъчно данни, за да се направи препоръка за дозировката на индинавир, когато се прилага в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Тъй като клиничното значение на намалените концентрации на индинавир не е установено, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид при избирането на схема, съдържаща ефавиренц, съставка на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, и индинавир.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Индинавир/емтрицитабин (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Индинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Индинавир/тенофовир дизопроксил (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Индинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Лопинавир/ритонавир тенофовир дизопроксил (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d /245 mg q.d.)	Лопинавир/ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% (↑ 25 до ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 до ↑ 66) По-високи концентрации на тенофовир могат да увеличат честотата на свързаните с тенофовир нежелани реакции, включително бъбречни нарушения.	Няма достатъчно данни, за да се направи препоръка за дозировката на лопинавир/ритонавир, когато се прилага в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/ефавиренц</p> <p>Лопинавир/ритонавир таблетки/ефавиренц (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Значително намаляване на експозицията на лопинавир, налагащо корекция на дозата на лопинавир/ритонавир. Когато се използва в комбинация с ефавиренц и два НИОТ, 533/133 mg лопинавир/ритонавир (меки капсули) два пъти дневно, се постигат подобни плазмени концентрации на лопинавир, както при лопинавир/ритонавир (меки капсули) 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц (исторически данни).</p> <p>Концентрации на лопинавир: ↓ 30-40%</p> <p>Концентрации на лопинавир: подобни на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц. Корекция на дозата на лопинавир/ритонавир е необходима, когато се дава с ефавиренц. За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-долу.</p>	
Лопинавир/ритонавир/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ритонавир/ефавиренц (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ритонавир: Сутрешна AUC: ↑ 18% (↑ 6 до ↑ 33) Вечерна AUC: ↔ Сутрешна C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 до ↑ 38) Вечерна C_{max}: ↔ Сутрешна C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 до ↑ 86) Вечерна C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 до ↑ 50)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 21% (↑ 10 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 до ↑ 46) (инхибиране на CYP-медиацията на оксидативен метаболизъм)</p> <p>Когато ефавиренц се прилага с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например настъпва замаяване, гадене, парестезия и повишаване на чернодробните ензими).</p> <p>Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).</p>	Едновременното приложение на ритонавир в дози от 600 mg и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва. Когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се използва с ниска доза ритонавир, трябва да се има предвид вероятността от повишаване на честотата на свързаните с ефавиренц нежелани реакции, дължащи се на възможно фармакодинамично взаимодействие.
Ритонавир/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Ритонавир/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Саквинавир/ритонавир/ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. За едновременното приложение на ефавиренц с ниска доза ритонавир в комбинация с протеазен инхибитор, вижте точката за ритонавир по-горе.	Няма достатъчно данни, за да се направи препоръка за дозировката на саквинавир/ритонавир, когато се прилага в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.
Саквинавир/ритонавир/тенофовир дизопроксил	Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато тенофовир дизопроксил се прилага едновременно със саквинавир, подсилен с ритонавир.	Едновременното приложение на саквинавир/ритонавир и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва. Употребата на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва.
Саквинавир/ритонавир/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
CCR5 антагонисти		
Маравирок/ефавиренц (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 до ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 до ↓ 62) Концентрациите на ефавиренц не се измерват, не се очаква ефект.	Вижте Кратката характеристика на продукта за лекарствения продукт, съдържащ маравирок.
Маравирок/тенофовир дизопроксил (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Маравирок: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Концентрациите на тенофовир не се измерват, не се очаква ефект.	
Маравирок/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Инхибитор на трансфера на интегразната верига		
Ралтегравир/ефавиренц (400 mg единична доза/-)	Ралтегравир: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 индукция)	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и ралтегравир могат да се прилагат едновременно без корекция на дозата.
Ралтегравир/тенофовир дизопроксил (400 mg b.i.d./-)	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (механизмът на взаимодействие е неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Ралтегравир/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/ефавиренц	Не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействието на ефавиренц с други НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопроксил. Клинично значими взаимодействия не са установени и не се очакват, тъй като НИОТ се метаболизират по различен път от ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за едни и същи метаболизиращи ензими и пътища на елиминиране.	Поради сходството между ламивудин и емтрицитабин, съставка на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага едновременно с ламивудин (вж. точка 4.4).
ННИОТ/ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Тъй като е доказано, че употребата на два ННИОТ не е от полза по отношение на ефикасността и безопасността, едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva с друг ННИОТ не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Диданозин/тенофовир дизопроксил	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60% повишаване на експозицията на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции.	Не се препоръчва едновременното приложение на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и диданозин. Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции.
Диданозин/ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е било свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на втреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин.
Диданозин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечение на инфекция с HIV 1.
Хепатит С противовирусни		
Елбасвир/Гразопревир + Ефавиренц	<p>Елбасвир: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4 или P-гр индукция – ефект върху елбасвир)</p> <p>Гразопревир: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4 или P-гр индукция – ефект върху гразопревир)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Zentiva с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор към елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значителните понижения на плазмените концентрации на елбасвир/гразопревир поради индукция на CYP3A4 или P-гр. Вижте кратките характеристики на продуктите елбасвир/гразопревир за повече информация.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопростил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопростил 245 mg)
Глекапревир/пибрентасвир/ефавиренц	<p>Очаквани:</p> <p>Глекапревир: ↓</p> <p>Пибрентасвир: ↓</p>	<p>Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир с ефавиренц, компонент на Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопростил Zentiva може значително да намали плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир, водещо до намален терапевтичен ефект. Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир с Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопростил Zentiva не се препоръчва. За повече информация вижте кратката характеристика на продукта на глекапревир/пибрентасвир.</p>
Ледипасвир/софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопростил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ледипасвир:</p> <p>AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25)</p> <p>C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25)</p> <p>C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 до ↑ 24)</p> <p>Софосбувир:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↔</p> <p>Ефавиренц:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир:</p> <p>AUC: ↑ 98% (↑ 77 до ↑ 123)</p> <p>C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 до ↑ 104)</p> <p>C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 до ↑ 197)</p>	<p>Не се препоръчва корекция на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопростил, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вж. точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 до ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 до ↓ 48)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)</p>	Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил със софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир се очаква да доведе до понижаване на плазмените концентрации на велпатасвир и воксилапревир. Едновременното приложение на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Zentiva със софосбувир /велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Проучени са само реакциите със софосбувир/велпатасвир.</p> <p><i>Очаквани:</i> Воксилапревир: ↓</p>	
Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 до ↑ 16)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 до ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и софосбувир могат да се прилагат едновременно без корекция на дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Антибиотици		
Кларитромицин/ефавиренц (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Кларитромицин: AUC: ↓ 39% (↓ 30 до ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 до ↓ 35)</p> <p>Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34% (↑ 18 до ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 до ↑ 69)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция)</p> <p>Обрив се развива при 46% от неинфектираните доброволци, получаващи ефавиренц и кларитромицин.</p>	Клиничното значение на тези промени в плазмените нива на кларитромицин не е известно. Може да се обмисли алтернатива на кларитромицин (напр. азитромицин). Други макролидни антибиотици, като например еритромицин, не са били проучени в комбинация с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.
Кларитромицин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Кларитромицин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Антимикробактериални средства		
Рифабутин/ефавиренц (300 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Рифабутин: AUC: ↓ 38% (↓ 28 до ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 до ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 до ↓ 56)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)</p>	Дневната доза на рифабутин трябва да бъде повишена с 50%, когато се прилага с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Трябва да се обмисли удвояване на дозата на рифабутин при схеми, в които рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.
Рифабутин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	Клиничният ефект от тази корекция на дозата не е достатъчно оценен. Трябва да се има предвид индивидуалната поносимост и вирусологичен отговор при корекция на дозата (вж. точка 5.2).
Рифабутин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Рифампицин/ефавиренц (600 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Ефавиренц: AUC: ↓ 26% (↓ 15 до ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 до ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)</p>	Когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се приема с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, добавянето на 200 mg/ден (800 mg общо) на ефавиренц може да осигури експозиция, подобна на дневна доза от 600 mg, когато се приема без рифампицин. Клиничният ефект от тази корекция на дозата не е достатъчно оценен. Трябва да
Рифампицин/тенофовир дизопроксил (600 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Рифампицин: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Рифампицин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	се има предвид индивидуалната поносимост и вирусологичен отговор при корекция на дозата (вж. точка 5.2). Не се препоръчва корекция на дозата на рифампицин, когато се прилага с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.
Противогъбични средства		
Итраконазол/ефавиренц (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Итраконазол: AUC: ↓ 39% (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 до ↓ 58) (намаляване на концентрациите на итраконазол: CYP3A4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37% (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Тъй като не може да се направи препоръка за дозировката на итраконазол, когато се използва с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, трябва да се обмисли алтернативно противогъбично лечение.
Итраконазол/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Итраконазол/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Позаконазол/ефавиренц (-/400 mg q.d.)	Позаконазол: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G индукция)	Съпътстващата употреба на позаконазол и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента е по-голяма от риска.
Позаконазол/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Позаконазол/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Вориконазол/ефавиренц (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Вориконазол: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Ефавиренц: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (компетитивно инхибиране на оксидативния метаболизъм) Едновременното приложение на стандартни дози ефавиренц и вориконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).	Тъй като Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози, дозата на ефавиренц не може да се променя; затова вориконазол и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се приемат заедно.
Вориконазол/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Вориконазол/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Антималарийни средства		
Артемедер/лумефантрин/ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози от 4 таблетки всяка за 3 дни/600 mg q.d.)	<p>Артемедер: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Дихидроартемизинин (активен метаболит): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Лумефантрин: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4 индукция)</p>	Тъй като намалените концентрации на артемедер, дихидроартемизинин или лумефантрин могат да доведат до намаляване на антималарийната ефикасност, се препоръчва повишено внимание, когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и таблетки артемедер/лумефантрин таблетки се прилагат едновременно.
Артемедер/лумефантрин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Артемедер/лумефантрин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Атовакуон и прогуанил хидрохлорид/ефавиренц (250/100 mg единична доза/600 mg q.d.)	<p>Атовакуон: AUC: ↓ 75% (↓ 62 до ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 до ↓ 61)</p> <p>Прогуанил: AUC: ↓ 43% (↓ 7 до ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	Едновременното приложение на атовакуон/прогуанил с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се избягва.
Атовакуон и прогуанилхидрохлорид/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Атовакуон и прогуанилхидрохлорид/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/ефавиренц (400 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Карбамазепин: AUC: ↓ 27% (↓ 20 до ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 до ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 до ↓ 44)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↓ 36% (↓ 32 до ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 до ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 до ↓ 53)</p> <p>(намаляване на концентрациите на карбамазепин: CYP3A4 индукция; намаляване на концентрациите на ефавиренц: CYP3A4 и CYP2B6 индукция)</p> <p>Едновременното приложение на по-високи дози ефавиренц или карбамазепин не е проучвано.</p>	Не може да се направи препоръка за дозировката за употребата на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva с карбамазепин. Трябва да се обмисли прилагане на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва да се мониторираат периодично.
Карбамазепин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Карбамазепин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP изоензимите	Не е проучвано взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Има потенциал за намаляване или повишаване на плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP изоензимите с ефавиренц.	Когато Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се прилага едновременно с антиконвулсант, който е субстрат на CYP изоензими, трябва да се извършва периодично мониториране на нивата на антиконвулсантите.
Валпроева киселина/ефавиренц (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничени данни показват, че няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на валпроевата киселина	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и валпроева киселина могат да се прилагат едновременно без корекция на дозата. Пациентите трябва да се наблюдават за контрол на гърчовите.
Валпроева киселина/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Валпроева киселина/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Вигабатрин/ефавиренц Габапентин/ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Клинично значими взаимодействия не се очакват, тъй като вигабатрин и габапентин се елиминират основно в непроменен вид с урината и няма вероятност да се конкурират с ефавиренц за едни и същи метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и вигабатрин или габапентин могат да се прилагат едновременно без корекция на дозата.
Вигабатрин/емтрицитабин Габапентин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Вигабатрин/тенофовир дизопроксил Габапентин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/ефавиренц Аценокумарол/ ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации и ефектите на варфарин или аценокумарол потенциално се увеличават или намаляват от ефавиренц.	Може да се наложи коригиране на дозата на варфарин или аценокумарол при едновременно приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)		
Сертралин/ефавиренц (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Сертралин: AUC: ↓ 39% (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Когато се прилага едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, повишаването на дозата на сертралин трябва да се извършва в зависимост от клиничния отговор.
Сертралин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Сертралин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Пароксетин/ефавиренц (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Пароксетин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и пароксетин могат да се приемат едновременно без корекция на дозата.
Пароксетин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Пароксетин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Флуоксетин/ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Тъй като флуоксетин има подобен метаболитен профил с пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиращ ефект, очаква се и при флуоксетин също да няма взаимодействие.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и флуоксетин могат да се приемат едновременно без корекция на дозата.
Флуоксетин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Флуоксетин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/ефавиренц [150 mg единична доза (удължено освобождаване)/600 mg q.d.]	Бупропион: AUC: ↓ 55% (↓ 48 до ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 до ↓ 47) Хидроксипропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 до ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Повишаването на дозата на бупропион трябва да се ръководи от клиничния отговор, но максималната препоръчителна доза бупропион не трябва да се превишава. Не е необходимо коригиране на дозата на ефавиренц.
Бупропион/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Бупропион/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЛЕКАРСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/ефавиренц (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69% (↓ 55 до ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 до ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75% (↓ 59 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 до ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 до ↓ 75) N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37% (↓ 17 до ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 до ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11% (↑ 5 до ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Повишаването на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.	Коригирането на дозата на дилтиазем, когато се прилага едновременно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се извършва в зависимост от клиничния отговор (вижте Кратката характеристика на продукта на дилтиазем).
Дилтиазем/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Дилтиазем/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и никардипин	Взаимодействието с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил не е проучено. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокери на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, съществува потенциална възможност за намаляване на плазмените концентрации на калциевия блокери.	Коригирането на дозата на блокери на калциевите канали, при едновременно приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, трябва да се извършва в зависимост от клиничния отговор (вижте Кратката характеристика на продукта на блокери на калциевите канали).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, НАМАЛЯВАЩИ ЛИПИДИТЕ		
НMG Со-А редуктазни инхибитори		
Аторвастатин/ефавиренц (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Аторвастатин: AUC: ↓ 43% (↓ 34 до ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 до ↓ 26)</p> <p>2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35% (↓ 13 до ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 до ↓ 23)</p> <p>4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4% (↓ 0 до ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 до ↓ 51)</p> <p>Общо активни НMG Со-А редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34% (↓ 21 до ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 до ↓ 26)</p>	Нивата на холестерола трябва периодично да се наблюдават. Може да се наложи корекция на дозата на аторвастатин, когато се прилага с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (вижте Кратката характеристика на продукта на аторвастатин).
Аторвастатин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Аторвастатин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Правастатин/ефавиренц (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Правастатин: AUC: ↓ 40% (↓ 26 до ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 до ↑ 12)</p>	Нивата на холестерола трябва периодично да се наблюдават. Може да се наложи корекция на дозата на правастатин, когато се прилага с
Правастатин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (вижте Кратката характеристика на продукта на правастатин).
Правастатин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Симвастатин/ефавиренц (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Симвастатин: AUC: ↓ 69% (↓ 62 до ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 до ↓ 79)</p> <p>Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58% (↓ 39 до ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 до ↓ 58)</p> <p>Общо активни НMG Со-А редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 60% (↓ 52 до ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 до ↓ 78) (CYP3A4 индукция)</p> <p>Едновременното приложение на ефавиренц с аторвастатин, правастатин или симвастатин не повлиява стойностите на AUC или C_{max} на ефавиренц.</p>	Нивата на холестерола трябва периодично да се наблюдават. Може да се наложи корекция на дозата на симвастатин, когато се прилага с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (вижте Кратката характеристика на продукта на симвастатин).
Симвастатин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Симвастатин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Розувастатин/ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Розувастатин до голяма степен се екскретира непроменен чрез фекалиите, поради което не се очаква взаимодействие с ефавиренц.	Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и розувастатин могат да се приемат едновременно без корекция на дозата.
Розувастатин/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Розувастатин/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорални: Етинилестрадиол+ норгестимат/ефавиренц (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Етинилестрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 до ↓ 25)</p> <p>Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64% (↓ 62 до ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 до ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 до ↓ 85)</p> <p>Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83% (↓ 79 до ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 до ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма)</p> <p>Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие. Клиничното значение на тези ефекти не е известно.</p>	Трябва да се използва надежден бариерен метод на контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).
Етинилестрадиол/тенофовир дизопроксил (-/245 mg q.d.)	<p>Етинилестрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Норгестимат/етинил естрадиол/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Инжекционни: Депомедроксипрогестерон ацетат (DMPA)/ефавиренц (150 mg i.m. единична доза DMPA)	В тримесечно проучване за лекарствени взаимодействия не са установени значими разлики във фармакокинетичните параметри на МРА между лица, които получават ефавиренц-съдържаща антиретровирусна терапия, и лица, които не получават антиретровирусно лечение. Подобни резултати са открити от други изследователи, въпреки че плазмените нива на МРА са по-променливи във второто проучване. И в двете проучвания плазмените нива на прогестерон при лица, получаващи ефавиренц и DMPA, остават ниски в съответствие с потискането на овулацията.	Поради ограничената налична информация, трябва да се използва надежден бариерен метод на контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).
DMPA/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
DMPA/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Имплант: Етоногестрел/ефавиренц	Може да се очаква намаление на експозицията на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има редки постмаркетингови съобщения за неуспех на контрацепцията с етоногестрел при пациенти с експозиция на ефавиренц.	Трябва да се използва надежден бариерен метод на контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).
Етоногестрел/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	
Етоногестрел/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Имуносупресори, метаболизиращи се от CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сирулимус)/ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Може да се очаква намалена експозиция на имуносупресора (CYP3A4 индукция). Тези имуносупресори не се очаква да повлияят на експозицията на ефавиренц.	Може да се наложи коригиране на дозата на имуносупресора. При започване или спиране на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се препоръчва внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора в продължение на най-малко две седмици (до достигане на стабилни концентрации).
Такролимус/емтрицитабин /тенофовир дизопроксил (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Такролимус: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Тенофовир дизопроксил: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти с 90% доверителни интервали, ако са налични (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (ефавиренц 600 mg, емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ОПИОИДИ		
Метадон/ефавиренц (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Метадон: AUC: ↓ 52% (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция) В едно проучване на инфектирани с HIV лица, употребяващи интравенозни наркотици, едновременното приложение на ефавиренц с метадон води до понижаване на плазмените нива на метадон и до симптоми на опиоидно отнемане. Дозата на метадон се повишава със средно 22% за облекчаване на симптомите на абстиненция.	Едновременното прилагане с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc- интервала (вж. точка 4.3).
Метадон/тенофовир дизопроксил (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Метадон: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Метадон/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	Въпреки намаляването на експозицията на бупренорфин, нито един от пациентите не е показал симптоми на отнемане. Може да не е необходима корекция на дозата на бупренорфин при едновременно приложение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.
Бупренорфин/налуксон/ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Ефавиренц: Няма клинично значимо лекарствено взаимодействие.	
Бупренорфин/налуксон/емтрицитабин	Взаимодействието не е проучено.	
Бупренорфин/налуксон/тенофовир дизопроксил	Взаимодействието не е проучено.	

¹ Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

Проучвания, проведени с други лекарствени продукти

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при приложението на ефавиренц с азитромицин, цетиризин, фозампренавир/ритонавир, лоразепам, зидовудин, антиациди, съдържащи алуминиев/магнезиев хидроксид, фамотидин или флуконазол. Потенциалът за взаимодействие на ефавиренц с други азолови антимикотици, като кетоконазол, не е проучен.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при приложението на емтрицитабин със ставудин, зидовудин или фамцикловир. Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тенофовир дизопроксил с емтрицитабин, или рибавирин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал (вж. по-долу и точка 5.3)

Трябва да се избягва забременяване при жени, които приемат Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат изследвани за бременност преди започване на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Контрацепция при мъже и жени

Бариерен метод на контрацепция трябва да се използва винаги в комбинация с други методи на контрацепция (например, перорални или други хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5), докато пациентът е на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Поради дългия полуживот на ефавиренц се препоръчва употребата на подходящи контрацептивни мерки в продължение на 12 седмици след преустановяване на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Бременност

Ефавиренц

Има седем ретроспективни съобщения, съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая (1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития, свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития с употребата на ефавиренц не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на не-ефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

При маймуни, третирани с ефавиренц, се наблюдават малформации във фетусите (вж. точка 5.3).

Емтрицитабин и тенофовир дизопроксил

Голям обем данни за бременни жени (за изхода от повече от 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Кърмене

Доказано е че ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир се екскретират в кърмата при хора. Няма достатъчна информация за ефектите на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета.

Не може да се изключи риск за кърмачетата. Поради това, Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се използва по време на кърмене.

Като общо правило се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаването на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замаяност при лечение с ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Ефавиренц може също да причини нарушена концентрация и/или сънливост. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че ако получат такива симптоми, трябва да избягват извършване на потенциално опасни дейности като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Комбинацията от ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил е проучена при 460 пациенти като комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (проучване A1266073), или като продукти, съдържащи отделните съставки (проучване GS-01-934). Нежеланите реакции като цяло са в съответствие с тези, наблюдавани в предишните проучвания на отделните съставки. Най-често съобщаваните нежелани реакции, считани за вероятно или възможно свързани с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти, лекувани до 48 седмици в проучване A1266073 са психични нарушения (16%), нарушения на нервната система (13%) и стомашно-чревни нарушения (7%).

Има съобщения за тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе; невропсихични нежелани реакции (включително тежка депресия, смърт вследствие на самоубийство, поведение, подобно на психоза, гърчове); тежки чернодробни събития; панкреатит и лактатна ацидоза (понякога с летален изход).

Съобщени са също редки случаи на бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и нечести събития на проксимална бъбречна тубулопатия (включително синдром на Fanconi), понякога водещи до костни аномалии (нечесто причина за фрактури). Препоръчва се мониториране на бъбречната функция при пациенти, приемащи ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Преустановяването на лечението с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежки остри екзацербации на хепатит (вж. точка 4.4).

Прилагането на ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с храна може да повиши експозицията на ефавиренц и може да доведе до увеличаване на честотата на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания и постмаркетингов опит с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и отделните съставки на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при комбинирана антиретровирусна терапия са изброени в таблица 2 по-долу по системно-органен клас, честота и съставката(ите) ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, на които се дължи нежеланата реакция. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Нежелани реакции, свързани с употребата на комбинация от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил: Възникналите по време на лечението нежелани реакции, считани за вероятно или възможно свързани с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, съобщени в проучване A1266073 (в продължение на 48 седмици, n = 203), които не са свързани с един от отделните компоненти на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, включват:

- Чести: - анорексия
 Нечести: - сухота в устата
 - несвързана реч
 - повишен апетит
 - намалено либидо
 - миалгия

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, изброени в зависимост от съставката(ите), на които се дължат нежеланите реакции

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
Нарушения на кръвта и лимфната система:			
Чести		неутропения	
Нечести		анемия ¹	
Нарушения на имунната система:			
Чести		алергична реакция	
Нечести	свръхчувствителност		
Нарушения на метаболизма и храненето:			
Много чести			хипофосфатемия ²
Чести	хипертриглицеридемия ³	хипергликемия, хипертриглицеридемия	
Нечести	хиперхолестеролемия ³		хипокалиемия ²
Редки			лактатна ацидоза
Психични нарушения:			
Чести	депресия (тежка при 1,6%) ³ , тревожност ³ , патологични сънища ³ , безсъние ³	патологични сънища, безсъние	
Нечести	опит за самоубийство ³ , мисли за самоубийство ³ , психоза ³ , мания ³ , параноя ³ , халюцинации ³ , еуфорично настроение ³ , емоционална лабилност ³ , състояние на обърканост ³ , агресия ³ , кататония ³		
Редки	извършено самоубийство ^{3,4} , делюзии ^{3,4} , невроза ^{3,4}		
Нарушения на нервната система:			
Много чести		главоболие	замаяност

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
Чести	нарушения в церебеларната координация и равновесието ³ , сомнолентност (2,0%) ³ , главоболие (5,7%) ³ , нарушение на вниманието (3,6%) ³ , замаяност (8,5%) ³	замаяност	главоболие
Нечести	гърчове ³ , амнезия ³ , нарушения в мисленето ³ , атаксия ³ , нарушена координация ³ , възбуда ³ , тремор		
Нарушения на очите:			
Нечести	замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта:			
Нечести	шум в ушите, световъртеж		
Съдови нарушения:			
Нечести	зачервяване на лицето		
Стомашно-чревни нарушения:			
Много чести		диария, гадене	диария, повръщане, гадене
Чести	диария, повръщане, коремна болка, гадене	повишена амилаза, включително повишена панкреасна амилаза, повишена серумна липаза, повръщане, коремна болка, диспепсия	коремна болка, подуване на корема, метеоризъм
Нечести	панкреатит		панкреатит
Хепатобилиарни нарушения:			
Чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена гама-глутамилтрансфераза (GGT)	повишена серумна AST и/или повишена серумна ALT, хипербилирубинемия	повишени трансаминази
Нечести	остър хепатит		
Редки	чернодробна недостатъчност ^{3,4}		чернодробна стеатоза, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:			
Много чести	обрив (умерено тежък - тежък, 11,6%, всички степени, 18%) ³		обрив

	Ефавиренц	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
Чести	сърбеж	везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна в цвета на кожата (повишена пигментация) ¹	
Нечести	синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе ³ , тежък обрив (<1%)	ангиоедем ⁴	
Редки	фотоалергичен дерматит		ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:			
Много чести		повишена креатинкиназа	
Нечести			рабдомиолиза ² , мускулна слабост ²
Редки			остеомалация (проявява се като костна болка и нечесто е причина за фрактури) ^{2,4} , миопатия ²
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:			
Нечести			повишен креатинин, протеинурия, проксимална бъбречна тубулопатия, включително синдром на Fanconi
Редки			бъбречна недостатъчност (остра и хронична), остра тубулна некроза, нефрит (включително остър интерстициален нефрит) ⁴ , нефрогенен безвкусен диабет
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:			
Нечести	гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:			
Много чести			астения
Чести	умора	болка, астения	

¹ Анемията е честа, а промяна в цвета на кожата (повишена пигментация) е много честа, когато емтрицитабин се прилага при педиатрични пациенти.

² Тази нежелана реакция може да настъпи в резултат на проксимална бъбречна тубулопатия. Не се счита за причинно-свързана с тенофовир дизопроксил при липса на това състояние.

³ За повече подробности вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции

⁴ Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово наблюдение за ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир дизопроксил. Категорията на честотата е определена от статистическо изчисление на базата на общия брой пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични изпитвания (n = 3 969) или изложени на емтрицитабин при рандомизирани контролирани клинични изпитвания (n = 1 563) или изложени на тенофовир дизопроксил при рандомизирани контролирани клинични изпитвания и разширената програма за достъп (n = 7 319).

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

В клинични изпитвания с ефавиренц, обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни обриви, които се появяват през първите две седмици от началото на лечението с ефавиренц. При повечето пациенти обривът преминава при продължаване на лечението с ефавиренц в рамките на един месец. Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да се започне отново при пациенти, които са прекъснали лечението поради обрив. Препоръчва се използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди при повторното лечение с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Психични симптоми

Пациентите с анамнеза за психични нарушения са изложени на по-голям риск от сериозни психични нежелани реакции, изброени в колоната на ефавиренц в таблица 2.

Симптоми от страна на нервната система

Симптомите от страна на нервната система са чести при ефавиренц, една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. В контролирани клинични проучвания на ефавиренц, симптоми от страна на нервната система с умерена до тежка интензивност са наблюдавани при 19% (тежки 2%) от пациентите, а 2% от пациентите са преустановили лечението поради такива симптоми. Те обикновено започват през първите един или два дни от лечението с ефавиренц и като цяло преминават след първите две до четири седмици. Те могат да се появят по-често, когато комбинацията от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се приема едновременно с храна, вероятно поради повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Приложението преди лягане подобрява поносимостта на тези симптоми (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност при ефавиренц

По време на постмаркетинговия период се съобщава за чернодробна недостатъчност, включително случаи при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други определени рискови фактори, която понякога се характеризира с фулминантно протичане, в някои случаи прогресиращо до трансплантация или смърт.

Бъбречно увреждане

Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, тъй като комбинацията от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да причини бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 и 4.8 Обобщение на профила на безопасност). Проксималната бъбречна тубулопатия обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои пациенти, намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи съпътстващо нефротоксични лекарства) са изложени на повишен риск от непълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Лактатна ацидоза

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като тежко чернодробно увреждане (СРТ, Клас С) (вж. точка 4.3), или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивирание

Заразени с HIV пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), могат да развият от възпалителна реакция до асимптоматична или резидуална опортюнистична инфекция. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни за безопасност за деца на възраст под 18 години. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва при тази популация (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Старческа възраст

Комбинацията от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при пациенти на възраст над 65 години. Пациентите в старческа възраст са по-склонни да имат понижена чернодробна или бъбречна функция, поради което трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция при всеки пациент с леко бъбречно увреждане, лекуван с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Пациенти, коинфектирани с HIV/HBV или HCV

Само ограничен брой пациенти са били коинфектирани с HBV (n = 13) или HCV (n = 26) в проучване GS-01-934. Профилът на нежеланите реакции на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV или HIV/HCV е подобен на този, наблюдаван при пациенти, инфектирани с HIV без коинфекция. Въпреки това, както би трябвало да се очаква при тази група пациенти, по-често е наблюдавано повишаване на нивата на AST и ALT в сравнение с общата популация пациенти, инфектирани с HIV.

Обостряне на хепатита след прекратяване на лечението

При инфектирани с HIV пациенти, коинфектирани с HBV, може да се появят клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Някои пациенти, които случайно са приели 600 mg ефавиренц два пъти дневно, са съобщили за повишаване на симптомите от страна на нервната система. Един пациент е получил неволеви мускулни контракции.

Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за прояви на токсичност (вж. точка 4.8) и да се приложи стандартно поддържащо лечение, ако е необходимо.

Прилагането на активен въглен може да се използва за подпомагане на отстраняването на неабсорбирания ефавиренц. Няма специфичен антидот при предозиране с ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва във висока степен с протеините, малко е вероятно с диализа да се премахнат значими количества от веществото в кръвта.

До 30% от дозата на емтрицитабин и около 10% от дозата на тенофовир могат да се отстранят чрез хемодиализа. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир могат да бъдат отстранени чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусни средства за системно приложение; противовирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации; АТС код: J05AR06

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц потиска неконкурентно ензима обратна транскриптаза (ОТ) на HIV-1 и не потиска значимо ОТ на човешкия имунодефицитен вирус-2 (HIV-2) или клетъчните ДНК полимерази (α , β , γ и δ). Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидина. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир – нуклеозиден монофосфатен (нуклеотиден) аналог на аденозин монофосфат.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчните ензими, като образуват съответно емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* проучванията показват, че и емтрицитабин и тенофовир могат да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират заедно в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно инхибират обратната транскриптаза на HIV-1, което води до прекъсване на ДНК-веригата.

И емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат представляват слаби инхибитори на ДНК-полимеразите при бозайници и няма доказателства за токсичност върху митохондриите *in vitro* и *in vivo*.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc-интервала е оценен в открито, контролирано с известен очакван отговор и плацебо-контролирано кръстосано проучване с фиксирана еднократна последователност от 3 периода, с 3 лечения при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6 *6/*6 генотип след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни е 2,25 пъти по-висока от средната C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6 *1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължаването на QTc-интервала. Въз основа на връзката

концентрация-QTc-интервал, средното удължаване на QTc-интервала и неговата горна граница при 90% доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участниците с генотип CYP2B6*6/*6, след прилагане на дневна доза 600 mg в продължение на 14 дни (вж. точка 4.5).

Антивирусна активност *in vitro*

Ефавиренц показва антивирусна активност срещу повечето несвързани с общ В предшественик изолати (подтипове А, АЕ, АG, С, D, F, G, J и N), но има намалена антивирусна активност срещу група О вируси. Емтрицитабин показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, Е, F и G. Тенофовир показва антивирусна активност срещу HIV-1 групи с общ предшественик А, В, С, D, Е, F, G и О. Емтрицитабин и тенофовир, показват щамово-специфична активност срещу HIV-2 и антивирусна активност срещу HBV.

При комбинирани проучвания, оценяващи антивирусната активност *in vitro* на ефавиренц и емтрицитабин заедно, ефавиренц и тенофовир заедно и емтрицитабин и тенофовир заедно, са наблюдавани адитивни до синергични антивирусни ефекти.

Резистентност

Резистентност към ефавиренц може да бъде селектирана *in vitro* и води до единично или множествено заместване на аминокиселини в HIV-1 ОТ, включително L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N е най-често наблюдаваното ОТ заместване във вирусни изолати от пациенти, при които е наблюдаван ребаунд на вирусния товар при клиничните изпитвания с ефавиренц. Наблюдава се също, но по-рядко, и заместване в ОТ позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225, а често само в комбинация с K103N. Профилите на кръстосана резистентност за ефавиренц, невирапин и делавирдин *in vitro* показват, че K103N заместването води до загуба на чувствителност и към трите ННИОТ.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ННИОТ е малък, поради различните места за свързване върху мишената и механизма на действие. Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и протеазни инхибитори (ПИ) е малък, поради участващите различни ензимни мишени.

Резистентност към емтрицитабин или тенофовир е наблюдавана *in vitro* и при някои пациенти, инфектирани с HIV-1, която се дължи на развитие на M184V или M184I заместване в ОТ при емтрицитабин, или на K65R заместване в ОТ при тенофовир. Резистентните към емтрицитабин вируси с M184V/I мутация са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили своята чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. K65R мутацията може да се селектира от абакавир или диданозин и води до намалена чувствителност към тези средства и към ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с HIV-1, носител на K65R мутацията. Освен това, K70E заместването в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниско ниво на намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир.

Пациенти с HIV-1, експресиращ три или повече свързани с тимидинов аналог мутации (*thymidine analogue associated mutations, TAMs*), които включват M41L или L210W заместване в ОТ, показват намалена чувствителност към тенофовир дизопроксил.

Резистентност in vivo (пациенти, нелекувани с антиретровирусна терапия): В 144-седмично, открито рандомизирано клинично изпитване (GS-01-934) при пациенти, нелекувани с антиретровирусна терапия, при които ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил са използвани като отделни разновидности (или като ефавиренц и фиксирана комбинация на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил от седмица 96 до 144), е извършено генотипизиране на плазмени HIV-1 изолати от всички пациенти с потвърдена HIV РНК > 400 копия/ml на седмица 144 или към момента на спиране на лекарството на ранен етап от проучването (вж. точка *Клиничен опит*). Към седмица 144:

- Мутацията M184V/I се е развила при 2/19 (10,5%) от анализираниите изолати от пациенти в групата на ефавиренц+емтрицитабин+тенофовир дизопроксил и при 10/29 (34,5%) от анализираниите изолати от групата на ефавиренц+ламивудин/зидовудин (p-стойност < 0,05,

точен тест на Fisher, сравняващ групата на лечение с емтрицитабин+тенoфoвир дизoпрoксил с тази на лечение с ламивудин/зидовудин сред всички пациенти).

- Нито един от анализираниите вируси не е имал K65R или K70E мутация.
- Генотипна резистентност към ефавиренц, основно K103N мутацията, се е появила при вирусите от 13/19 (68%) пациенти в групата на ефавиренц+емтрицитабин+тенoфoвир дизoпрoксил и при вирусите от 21/29 (72%) пациенти в групата на ефавиренц+ламивудин/зидовудин. Обобщение на развитието на мутации на резистентност е показано в Таблица 3.

Таблица 3: Развитие на резистентност в проучване GS-01-934 до седмица 144

	Ефавиренц + емтрицитабин + тенoфoвир дизoпрoксил (N = 244)	Ефавиренц + ламивудин/зидовудин (N = 243)
Анализ на резистентността до 144 седмица	19	31
Генотипове на терапия	19 (100%)	29 (100%)
Резистентност към ефавиренц ¹	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* р-стойност < 0,05, точен тест на Fisher, сравняващ групата на ефавиренц + емтрицитабин + тенoфoвир дизoпрoксил с групата на ефавиренц + ламивудин/зидовудин сред всички пациенти.

¹ Други мутации за резистентност към ефавиренц, включващи A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1), и M230L (n = 1).

² Мутации, свързани с тимидинов аналог, включващи D67N (n = 1) и K70R (n = 1).

В откритата разширена фаза на проучване GS-01-934, в която пациентите са получавали комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенoфoвир дизoпрoксил на празен стомах, са наблюдавани 3 допълнителни случая на резистентност. Всичките 3-ма пациенти са получавали комбинация с фиксирана доза на ламифудин и зидовудин и ефавиренц в продължение на 144 седмици и след това са преминали към комбинация от ефавиренц/емтрицитабин/тенoфoвир дизoпрoксил. Двама от участниците с потвърден вирусологичен ребаунд са развили ННИОТ замествания, свързани с резистентност към ефавиренц, включващи K103N, V106V/I/M и Y188Y/C замествания в обратната транскриптаза на седмица 240 (96 седмици на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенoфoвир дизoпрoксил). Третият участник е имал вече съществуващи ННИОТ замествания, свързани с резистентност към ефавиренц и M184V заместване свързано с резистентност в обратната транскриптаза към емтрицитабин при влизане в разширената фаза на комбинация от ефавиренц/емтрицитабин/тенoфoвир дизoпрoксил и е получил недостатъчно оптимален вирусологичен отговор, и е развил свързани с резистентност K65K/R, S68N и K70K/E NRTI замествания на седмица 180 (36 седмици на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенoфoвир дизoпрoксил).

Моля, вижте Кратката характеристика на продукта на отделните съставки за допълнителна информация относно *in vivo* резистентността към тези лекарствени продукти.

Клинична ефикасност и безопасност

В 144-седмично, открито рандомизирано клинично проучване (GS-01-934) пациенти, инфектирани с HIV-1, които не са лекувани с антиретровирусна терапия, са получавали или

еднократен дневен прием на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, или фиксираната комбинация от ламивудин и зидовудин, приложена два пъти дневно и ефавиренц веднъж дневно. На пациентите, които са завършили 144-седмичното лечение в която и да е от групите на лечение в проучване GS-01-934, е дадена възможност да продължат в откритата разширена фаза на проучването с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на празен стомах. Има данни от 286 пациенти, които са преминали към комбинацията от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил: 160 са получавали преди това ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, и 126 са получавали преди това ламивудин и зидовудин и ефавиренц. Високите нива на вирусно потискане са се запазили при пациентите от двете групи на начална терапия, които след това са получавали комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в откритата разширена фаза на проучването. След 96 седмици на лечение с комбинация от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, плазмените концентрации на HIV-1 РНК се запазват < 50 копия/ml при 82% от пациентите и < 400 копия/ml при 85% от пациентите (intention to treat анализ, ИТТ, липсващи стойности=неуспех).

Проучването A1266073 е 48-седмично открито, рандомизирано клинично изпитване при HIV-инфектирани пациенти, което сравнява ефикасността на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил спрямо антиретровирусно лечение, състоящо се от поне два нуклеозидни или нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) с протеазен инхибитор или не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза; но е и схема, съдържаща всички съставки ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се прилага на празен стомах (вж. точка 4.2). Пациентите никога не са имали вирусологичен неуспех при предишна антиретровирусна терапия, не са имали известни HIV-1 мутации, които водят до резистентност към някоя от трите съставки (ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) и са били вирусологично потиснати най-малко три месеца преди започване на лечението. Пациентите са преминали на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (N = 203), или са продължили на първоначалната си схема на антиретровирусна терапия (N = 97). Данни от двадесет и четири седмици показват, че при пациенти, които са рандомизирани да преминат на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, се поддържат високи нива на вирусно потискане, сравними с тези при първоначалната схема на лечение (вж. Таблица 4).

Таблица 4: 48-седмични данни за ефикасност от проучване A1266073, при което комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е приложена на пациенти с потисната вирусна репликация, на комбинирана антиретровирусна терапия

Крайна точка	Група на лечение		Разлика между комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и първоначалната схема на лечение (95% CI)
	Комбинация ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (N = 203) n/N (%)	Останали на първоначалната схема на лечение (N = 97) n/N (%)	
пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% до 25,6%)
M=Изключени	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% до 6,7%)
M=Отпаднали	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% до 9,3%)
Модифицирано LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% до 2,7%)
пациенти с HIV-1 РНК < 200 копия/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% до 2,2%)
M=Изключени	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% до 4,2%)
M=Отпаднали	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% до 7,9%)

PVR (KM): Чист вирусологичен отговор, оценен по метода на Kaplan Meier (KM)

M: Липсващо модифицирано LOCF: Post-нос анализ, при който пациентите с вирусологичен неуспех или преустановили лечението поради нежелани реакции, са били третираны като отпаднали; за

останалите отпадания е приложен метода на пренасяне на данните от последното наблюдение (last observation carried forward, LOCF)

Когато двете групи са анализирани поотделно, степента на повлияване в групата с предишно лечение с ПИ е по-ниска за пациентите, преминали към комбинация ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил [92,4% спрямо 94,0% за PVR (анализ на чувствителността) съответно за комбинацията от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и SBR пациенти; разлика (95%CI) от -1,6% (-10,0%, 6,7%). В групата на предишна терапия с ННИОТ, степента на повлияване е съответно 98,9% спрямо 97,4% съответно за комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и SBR пациенти; разлика (95%CI) от 1,4% (-4,0%, 6,9%)].

Подобна тенденция се наблюдава при подгрупов анализ на лекувани пациенти с изходна HIV-1 РНК < 75 копия/ml от ретроспективно кохортно проучване (данни, събрани за 20 месеца, вж. точка 5).

Таблица 5: Поддържане на чист вирусологичен отговор (% Kaplan Meier % (стандартна грешка) [95%CI]) на седмица 48 при лекувани пациенти с изходна HIV-1 РНК < 75 копия/ml, които са преминали на лечение с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в зависимост от вида на предшестващата антиретровирусна схема (база-данни за пациенти на Kaiser Permanente)

Преишна комбинация (ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) съставки (N = 299)	Преишна схема, базирана на ННИОТ (N = 104)	Преишна схема, базирана на ПИ (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%]

На този етап липсват данни от клинични изпитвания с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при нелекувани пациенти или многократно лекувани преди това пациенти. Няма клиничен опит с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти, които са имали вирусологичен неуспех при провеждане на схема на лечение с антиретровирусен продукт от първа линия или в комбинация с други антиретровирусни средства.

Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV

Ограниченият клиничен опит при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV предполага, че лечението с емтрицитабин или тенофовир дизопроксил при комбинирана антиретровирусна терапия за контролиране на инфекцията с HIV води също и до намаление на HBV ДНК (съответно 3 log₁₀ намаление или 4 до 5 log₁₀ намаление) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 18 години не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Отделните лекарствени форми на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил са използвани за определяне на фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, прилагани поотделно при HIV инфектирани пациенти. Биоеквивалентността на една филмирана таблетка, съдържаща комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с една филмирана таблетка ефавиренц 600 mg плюс една твърда капсула емтрицитабин 200 mg плюс една филмирана таблетка тенофовир дизопроксил 245 mg (еквивалентна на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат) приложени заедно, е определена след прилагане на единична доза на гладно при здрави доброволци в проучване GS-US-177-0105 (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Обобщение на фармакокинетичните данни от проучване GS US 177 0105

Показател и	Ефавиренц (n = 45)			Емтрицитабин (n = 45)			Тенофовир дизопроксил (n = 45)		
	Тестван продукт	Референтен продукт	GMR (%) (90%CI)	Тестван продукт	Референтен продукт	GMR (%) (90%CI)	Тестван продукт	Референтен продукт	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)	

Тестван продукт: комбинирана таблетка с фиксирани дози, приета на гладно.

Референтен продукт: единична доза от 600 mg ефавиренц таблетка, 200 mg емтрицитабин капсула и 245 mg тенофовир дизопроксил таблетка, приети на гладно,

Стойностите за тест и референтен продукт са средни (% коефициент на вариация).

GMR=средно геометрично съотношение на най-малките квадрати, CI=доверителен интервал

Абсорбция

При инфектирани с HIV пациенти, пикови плазмени концентрации на ефавиренц се достигат за 5 часа, а стационарни концентрации се достигат за 6 до 7 дни. При 35 пациенти, получавали ефавиренц 600 mg веднъж дневно, максималната концентрация в стационарно състояние (C_{max}) е $12,9 \pm 3,7 \mu M$ (29%) [средна \pm стандартно отклонение (S.D.) (коефициент на вариация (% CV))], C_{min} в стационарно състояние е $5,6 \pm 3,2 \mu M$ (57%), а AUC е $184 \pm 73 \mu M \cdot h$ (40%).

Емтрицитабин се абсорбира бързо с максимални плазмени концентрации, настъпващи 1 до 2 часа след прилагане на дозата. При многократно приложение на перорална доза емтрицитабин на 20 пациенти, инфектирани с HIV, C_{max} в стационарно състояние е $1,8 \pm 0,7 \mu g/ml$ (средна \pm S.D.) (39%CV), C_{min} в стационарно състояние е $0,09 \pm 0,07 \mu g/ml$ (80%) и AUC е $10,0 \pm 3,1 \mu g \cdot h/ml$ (31%) за 24 часов интервал на дозиране.

След перорално приложение на единична доза от 245 mg тенофовир дизопроксил на инфектирани с HIV-1 пациенти на гладно, максимални концентрации на тенофовир се достигат за един час, като стойностите на C_{max} и AUC (средна \pm S.D.) (% CV) са съответно $296 \pm 90 ng/ml$ (30%) и $2 287 \pm 685 ng \cdot h/ml$ (30%). Пероралната бионаличност на тенофовир от тенофовир от тенофовир дизопроксил при пациенти на гладно е приблизително 25%.

Ефект на храната

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е оценена при наличие на храна.

Приложението на ефавиренц капсули с богата на мазнини храна повишава средната AUC и C_{max} на ефавиренц съответно с 28% и 79%, в сравнение с приложението на гладно. В сравнение с приложението на гладно, прилагането на тенофовир дизопроксил и емтрицитабин в комбинация с богата на мазнини храна или лека храна повишава средната AUC на тенофовир с 43,6% и 40,5% и C_{max} съответно с 16% и 13,5%, без да повлияват експозицията на емтрицитабин.

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се препоръчва за приложение на гладно, тъй като храната може да повиши експозицията на ефавиренц и може да доведе до

повишаване честотата на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 4.8). Очаква се експозицията на тенофовир (AUC) да бъде приблизително 30% по-ниска при приложение на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на гладно, в сравнение с отделната съставка тенофовир дизопроксил, приложена с храна (вж. точка 5.1).

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен (> 99%) с човешките плазмени протеини, предимно с албумин.

Свързването *in vitro* на емтрицитабин с човешките плазмени протеини е < 4% и не зависи от концентрацията в диапазона от 0,02 до 200 µg/ml. След интравенозно приложение, обемът на разпределение на емтрицитабин е приблизително 1,4 l/kg. След перорално приложение, емтрицитабин има висока степен на разпределение в организма. Средното съотношение на концентрациите в плазмата/кръвта е приблизително 1,0, а средното съотношение семенна течност/плазмена концентрация е приблизително 4,0.

Свързването *in vitro* на тенофовир с човешката плазма или серумни протеини е съответно < 0,7% и 7,2%, при концентрация на тенофовир в диапазона от 0,01 до 25 µg/ml. След интравенозно приложение обемът на разпределение на тенофовир е приблизително 800 ml/kg. След перорално приложение, тенофовир има висока степен на разпределение в организма.

Биотрансформация

Проучванията при хора и *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозомни препарати показват, че ефавиренц основно се метаболизира от CYP системата до хидроксилирани метаболити с последващо глюкурониране на тези хидроксилирани метаболити. Тези метаболити са по същество неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2B6 са основните изоензими, отговорни за метаболизма на ефавиренц и, че той потиска CYP изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. Проучванията *in vitro* показват, че ефавиренц не потиска CYP2E1 и потиска CYP2D6 и CYP1A2 само в концентрации, много по-високи от достигнатите в клинични условия.

Плазмената експозиция на ефавиренц може да бъде увеличена при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на CYP2B6 изоензима. Клиничното значение на подобна връзка не е известно; но възможността за повишена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани реакции не може да бъде изключена.

Установено е, че ефавиренц индуцира CYP3A4 и CYP2B6, което води до индуциране на собствения метаболизъм, което може да е от клинично значение при някои пациенти. При незаразени доброволци, многократното прилагане на 200 до 400 mg дневно за 10 дни води до по-ниско от очакваното кумулиране (22 до 42% по-ниско) и по-кратък терминален полуживот от 40 до 55 часа (полуживот при единична доза 52 до 76 часа). Доказано е, че ефавиренц индуцира UGT1A1. Експозициите на ралтегравир (субстрат на UGT1A1) се намаляват в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, Таблица 1). Въпреки че данните *in vitro* показват, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения за повишена и намалена експозиция на субстрати на тези ензими при едновременно приложение с ефавиренц *in vivo*. Нетният ефект от едновременното приложение не е ясен.

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва окисление на тиоловата група до образуване на 3'-сулфоксид диастереомери (приблизително 9% от дозата) и конюгация с глюкуронова киселина до образуване на 2'-О-глюкуронид (приблизително 4% от дозата). *In vitro* проучванията потвърждават, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати на CYP ензимите. Нито емтрицитабин, нито тенофовир потискат *in vitro* лекарствения метаболизъм, медиран от някой от основните човешки CYP изоформи, участващи в лекарствената биотрансформация. Освен това, емтрицитабин не потиска уридин 5'-дифосфоглюкоронил трансферазата, ензимът, отговорен за глюкоронидирането.

Елиминиране

Ефавиренц има относително дълъг полуживот, най-малко 52 часа след единична доза (вж. също информацията от изпитването за биоеквивалентност, описано по-горе) и 40 до 55 часа след многократно прилагане. Приблизително 14 до 34% от радиоактивно маркирана доза ефавиренц се възстановява в урината и под 1% от дозата се екскретира в урината като непроменен ефавиренц.

След перорално приложение, елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа. Емтрицитабин се екскретира основно през бъбреците, с пълно възстановяване на дозата в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от дозата на емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min.

След перорално приложение, елиминационният полуживот на тенофовир е приблизително 12 до 18 часа. Тенофовир се екскретира основно през бъбреците както чрез филтрация, така и чрез активна тубулна транспортна система, като приблизително 70 до 80% от дозата се екскретира непроменена в урината след интравенозно приложение. Клирънсът на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс е определен на приблизително 210 ml/min, което надвишава степента на гломерулна филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция има съществена роля в елиминирането на тенофовир.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ефавиренц, емтрицитабин или тенофовир при пациенти в старческа възраст (над 65-годишна възраст).

Пол

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир е сходна при мъже и жени. Ограничени данни показват, че жените може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към ефавиренц.

Етническа принадлежност

Ограничени данни показват, че пациентите от Азия и Тихоокеанските острови може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но те не показват по-ниска толерантност към ефавиренц.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при кърмачета и деца на възраст под 18 години (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил след едновременно приложение на отделните лекарствени форми или като комбинация от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при HIV инфектирани пациенти с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичните параметри са определени след приложение на единични дози от отделните препарати с емтрицитабин 200 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg на неинфектирани с HIV пациенти с различна степен на бъбречно увреждане. Степента на бъбречното увреждане е определена в зависимост от изходния креатининов клирънс (нормална бъбречна функция при креатининов клирънс > 80 ml/min; леко увреждане при креатининов клирънс = 50 до 79 ml/min; умерено увреждане при креатининов клирънс = 30 до 49 ml/min и тежко увреждане при креатининов клирънс = 10 до 29 ml/min).

Средната (% CV) експозиция на емтрицитабин се повишава от 12 µg•h/ml (25%) при индивиди с нормална бъбречна функция до 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) и 34 µg•h/ml (6%), съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

Средната (% CV) експозиция на тенофовир се повишава от 2 185 ng•h/ml (12%) при пациенти с нормална бъбречна функция, до 3 064 ng•h/ml (30%), 6 009 ng•h/ml (42%) и 15 985 ng•h/ml (45%) съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), при които се налага хемодиализа, лекарствените експозиции значително се повишават в периода между отделните диализи до 53 µg•h/ml (19%) при емтрицитабин в рамките на 72 часа и до 42 857 µg•h/ml (29%) при тенофовир в рамките на 48 часа.

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане. Същевременно, под 1% от дозата ефавиренц се екскретира непроменена в урината, така че вероятно ефектът от бъбречното увреждане върху експозицията на ефавиренц ще бъде минимален.

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се налага корекция на интервала на прилагане на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, което не може да се постигне с комбинираната таблетка (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучена при HIV инфектирани пациенти с чернодробно увреждане. Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Комбинацията ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно увреждане. В едно проучване с единична доза на ефавиренц, полуживотът е бил удвоен при един пациент с тежко чернодробно увреждане (Степен С по Child-Pugh-Turcotte), което показва потенциал за много по-голяма степен на кумулиране. Проучване с многократно прилагане на ефавиренц не показва значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (Степен А по Child-Pugh-Turcotte) в сравнение с контролите. Няма достатъчно данни, за да се определи дали умереното или тежко чернодробно увреждане (Степен В или С по Child-Pugh-Turcotte) повлиява фармакокинетиката на ефавиренц.

Фармакокинетиката на емтрицитабин при неинфектирани с HBV пациенти с различна степен на чернодробна недостатъчност не е проучена. Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV, е сходна с тази при здрави доброволци и при инфектирани с HIV пациенти.

Единична доза от 245 mg тенофовир дизопроксил е приложена на пациенти, неинфектирани с HIV, с различна степен на чернодробно увреждане, определена съгласно СРТ класификацията. Фармакокинетиката на тенофовир не се променя съществено при лица с чернодробно увреждане, което предполага, че при тези пациенти не се налага коригиране на дозата на тенофовир дизопроксил.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефавиренц

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност на ефавиренц не показват особен риск при хора. В проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана билиарна

хиперплазия при дългоопашати макаци, на които е прилаган ефавиренц за ≥ 1 година в доза, водеща до средни стойности на AUC приблизително два пъти по-високи от тези при хора при прилагане в препоръчителната доза. Билиарната хиперплазия намалява при прекратяване на приложението. При плъхове е наблюдавана билиарна фиброза. Неконтролирани гърчове са наблюдавани при някои маймуни, които са получавали ефавиренц за ≥ 1 година, в дози, водещи до стойности на AUC на плазмата 4- до 13-пъти по-високи от тези при хора при прилагане в препоръчителната доза.

Ефавиренц не е мутагенен или кластогенен при конвенционалните тестове за генотоксичност. Проучвания за канцерогенност показват повишена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Механизмът на образуване на тумори и потенциалното значение за хората не са известни. Проучванията за канцерогенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са отрицателни.

Проучванията за репродуктивна токсичност показват повишена фетална резорбция при плъхове. Не са наблюдавани малформации при фетуси на плъхове и зайци, лекувани с ефавиренц. Наблюдавани са обаче малформации при 3 от 20 фетуса/новородени на дългоопашани макаци, третирани с ефавиренц, на които са прилагани дози, водещи до плазмени концентрации на ефавиренц, подобни на тези, наблюдавани при хора. Аненцефалия и едностранна анофтальмия с вторично уголемяване на езика са наблюдавани при един фетус, при друг фетус е наблюдавана микроофтальмия, а при трети фетус е наблюдавано цепнато небце.

Емтрицитабин

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Тенофовир дизопроксил

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност за тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора. Резултатите от изпитванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомаляция (при маймуни) и намалена BMD (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции ≥ 5 -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение (≥ 40 -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редукция на BMD, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Ames и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той обаче е бил отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за канцерогенност след перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, намалява индекса на жизнеността и телесната маса на малките при проучвания за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

Комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил

Проучвания за генотоксичност и токсичност при многократно прилагане в продължение на един месец или по-малко с комбинация от тези две съставки не показват влошаване на токсикологичните ефекти, в сравнение с двете съставки поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид
Талк

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид
Макрогол
Талк
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години
Срокът на годност след първоначално отваряне е 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова капачка и индукционно запечатване (с алуминиево фолио).
Бутилката съдържа 30 филмирани таблетки и сушител силикагел (в контейнерче).

Налични са следните опаковки:

Картонена кутия, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена кутия, съдържаща 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Бутилките се отварят чрез натиск надолу на защитената от деца капачка и завъртане обратно на часовниковата стрелка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1210/001
EU/1/17/1210/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(и), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

S.C. Zentiva S.A.
Bvd. Theodor Pallady, nr. 50
Sector 3
032266 Bucharest
Румъния

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фосфат, еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

30 таблетки

90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се използва в рамките на 30 дни след първоначално отваряне. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.
Дата на отваряне: [само върху вторичната опаковка]

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1210/001 30 филмирани таблетки
EU/1/17/1210/002 90 (3x30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор. [само върху вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC [само върху вторичната опаковка]
SN [само върху вторичната опаковка]
NN [само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg филмирани таблетки

ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил
(efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva
3. Как да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и за какво се използва

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva съдържа три активни вещества, които се използват за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ):

- Ефавиренц е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ)
- Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната траскриптаза (НИОТ)
- Тенофовир е нуклеотиден инхибитор на обратната траскриптаза (НИОТ)

Всяка една от активните съставки, известни и като антиретровирусни лекарства, действа чрез подтискане активността на ензим (обратна транскриптаза), който е изключително необходим за размножаването на вируса.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva е за лечение на инфекции с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) при възрастни над 18 години, които преди това са били лекувани с други антиретровирусни лекарства и тяхната ХИВ-1 инфекция е под контрол за най-малко три месеца. Пациентите не трябва да са имали неуспех при предишно лечение за ХИВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

- ако сте алергични към ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежко чернодробно заболяване

- ако имате нарушение на сърцето, като например абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT-интервала, който Ви поставя във висок риск от тежки сърдечни ритъмни проблеми (камерна тахикардия тип „тирбушон“).
- ако някой от Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) е починал внезапно поради сърдечен проблем или има сърдечни проблеми по рождение.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високо или ниско ниво на електролити като калий или магнезий в кръвта.
- ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте също „Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva“):
 - астемизол или терфенадин (използвани за лечение на сенна хрема или други алергии)
 - бепридил (използван за лечение на сърдечни заболявания)
 - цизаприд (използван за лечение на киселини)
 - елбасвир/гразопревивр (използвани за лечение на хепатит С)
 - алкалоиди на моравото рогче (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилерононин) (използвани за лечение на мигрена и клъстерно главоболие)
 - мидазолам или триаололам (използвани да помагат при безсъние)
 - пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин (използвани за лечение на определени психически състояния)
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билков препарат, използван против депресия и безпокойство)
 - вориконазол (използван за лечение гъбични инфекции)
 - флеканид, метопролол (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - определени антибиотици (макролиди, флуорохинолони, имидазол)
 - триазолови противогъбични средства
 - определени антималярийни средства
 - метадон (използван за лечение на пристрастяване към опиати)

Ако приемате някои от тези лекарства, уведомете Вашия лекар незабавно. Приемането на тези лекарства заедно с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да причини сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции или да попречи на правилното действие на тези лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт ако приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

- **Все още можете да предадете ХИВ**, докато приемате това лекарство, въпреки че рискът се понижава чрез ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора. Това лекарство не лекува ХИВ инфекция. Докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, все още можете да се развие инфекция или други заболявания, свързани с ХИВ инфекция.
- Докато приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, трябва да останете под лекарско наблюдение.
- **Информирайте Вашия лекар:**
 - ако приемате други лекарства, които съдържат ефавиренц, емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или ламивудин или адефовир дипивоксил. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се приема с някое от тези лекарства.
 - ако имате или сте имали **бъбречно заболяване**, или ако изследванията показват проблеми с бъбреците. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не се препоръчва, ако имате умерено до тежко бъбречно заболяване.

- **ако имате нарушение на сърцето, като абнормен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да засегне бъбреците. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на бъбречната функция. Вашият лекар също така може да назначи кръвни изследвания по време на лечението за проследяване състоянието на бъбреците Ви.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva обикновено не се приема с други лекарства, които могат да увредят бъбреците (вижте Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva). Ако това не може да се избегне, Вашият лекар трябва да контролира състоянието на бъбречната Ви функция веднъж седмично.

- **ако в миналото сте имали психично заболяване**, включително депресия или злоупотреба с алкохол и наркотици. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции).
- **ако в миналото сте имали гърчове (припадъци или пристъпи)** или ако сте били лекувани с противогърчови лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар трябва да провери нивото на противогърчовото лекарство в кръвта Ви, за да бъде сигурен, че то не е повлияно при едновременен прием с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Вашият лекар може да Ви предпише друго противогърчово лекарство.
- **ако в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хроничен активен хепатит.** Пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувано с комбинирани антиретровирусни лекарства, са по-заstrasени от тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери колко добре функционира черният Ви дроб, или може да смени лекарството Ви. **Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, ако имате тежко чернодробно заболяване** (вижте по-горе в точка 2, Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva).

Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени най-добрата схема на лечение за Вас. Тенофовир дизопроксил и емтрицитабин, две от активните вещества в Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, показват известна активност срещу вируса на хепатит В, въпреки че емтрицитабин не е одобрен за лечение на хепатит В инфекция. Симптомите на хепатита може да се влошат след преустановяване на лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Вашият лекар може след това да провежда кръвни изследвания на редовни интервали, за да провери колко добре функционира черният Ви дроб (вижте точка 3, Ако спрете приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva).

- Независимо, че в миналото сте имали чернодробно заболяване, Вашият лекар ще обмисли редовни кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб.
- **ако сте на възраст над 65 години.** Няма проучвания при достатъчен брой пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте на възраст над 65 години и Ви е предписан Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно.

- След като сте започнали да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, трябва да внимавате за:
 - **симптоми на замайване, трудно заспиване, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявяват през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отшумяват след първите 2 до 4 седмици.
 - **симптоми като кожен обрив.** Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да причини обриви. Ако забележите признаци на тежък обрив с образуване на мехури и треска, спрете приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако имате обрив, докато приемате друг ННИОТ, може да сте изложени на по-голям риск от обрив при прием на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.
 - **симптоми на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и опортюнистична инфекция в миналото, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на лечението срещу ХИВ. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунния отговор на организма, което му дава възможност да се бори с инфекции, съществуващи без видими симптоми. Ако забележите симптоми на инфекция, моля уведомете Вашия лекар незабавно.

В допълнение към опортюнистичните инфекции, може да се появят и автоимунни заболявания (състояние, което се случва, когато имунната система атакува здрава тъкан на тялото) след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекция. Автоимунни заболявания може да настъпят месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост, започваща от ръцете и краката и движеща се към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля незабавно да уведомите Вашия лекар, за да се назначи необходимото лечение.

- **проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирано лечение с антиретровирусни лекарства може да развият костно заболяване наречено остеонекроза (загиване на костната тъкан, причинено от нарушено кръвоснабдяване на костта). Продължителността на комбинираното лечение с антиретровирусни лекарства, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия, повишеният индекс на телесна маса и други може да бъдат някои от множеството рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са ставна скованост и болки (особено в бедрото, коляното и рамото) и затруднения в движението. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар незабавно.

Проблеми с костите (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до фрактури) може да възникнат и поради увреждане на бъбречните тубулни клетки (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате болки в костите или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразена загуба на костна маса се наблюдава в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху костното здраве в дългосрочен план и рискът от бъдещи счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

Кажете на Вашия лекар, ако страдате от остеопороза. Пациентите с остеопороза са изложени на по-висок риск от счупвания.

Деца и юноши

- **Не прилагайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva** при деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva при деца и юноши не е проучена.

Други лекарства и Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

Не трябва да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva заедно с някои лекарства. Те са описани в „Не приемайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva“, в началото на точка 2. Те включват някои често използвани лекарства и някои растителни продукти (включително жълт кантарион), които могат да причинят сериозни взаимодействия.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Освен това Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva не трябва да се приема заедно с други лекарства, съдържащи ефавиренц (освен ако не Ви е казано от Вашия лекар), емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или ламивудин или адефовир дипивоксил.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви. Някои примери включват:

- аминогликозиди, ванкомицин (лекарства за бактериални инфекции)
- фоскарнет, ганцикловир, цидофовир (лекарства за вирусни инфекции)
- амфотерицин В, пентамидин (лекарства за гъбични инфекции)
- интерлевкин-2 (за лечение на рак)
- нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на болки в костите или мускулите)

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни продукти като екстракти от гинко билоба. В резултат на това може да се повлияят количествата на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva или други лекарства в кръвта Ви. Това може да наруши действието на лекарството, или може да доведе до засилване на нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви или да провери кръвните Ви нива. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Лекарства, съдържащи диданозин (за ХИВ инфекции):** Приемът на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva с други антивирусни лекарства, съдържащи диданозин може да повиши нивата на диданозин в кръвта и да намали броя на CD4 клетките. Наблюдавани са редки случаи на възпаление на панкреаса и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), които понякога завършват със смърт при едновременен прием на лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли евентуалното Ви лечение с лекарства, съдържащи тенофовир и диданозин.
- **Други лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция:** Следните протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир / ритонавир, ритонавир или усилен с ритонавир атазанавир или саквинавир. Вашият лекар може да обмисли да Ви предпише алтернативно лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори. Също така, кажете на Вашия лекар, ако приемате маравирук.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С:** елбасвир/гразопревир, глекапревир/пибрентасвир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.

- **Лекарства, използвани за понижаване на липидите в кръвта (също наречени статини):** Аторвастатин, правастатин, симвастатин. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да понижи нивата на статини в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивата на холестерола и ще реши дали да промени дозата на Вашия статин, ако това е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (противогърчови):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да понижи нивата на противогърчовите лекарства в кръвта Ви.
- Карбамазепин може да понижи нивата на ефавиренц, една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva в кръвта. Вашият лекар трябва да реши дали да Ви предпише друг противогърчов продукт.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции,** включително туберкулоза и микобактериум авиум комплекс, свързан със СПИН: кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Може да се наложи Вашият лекар да реши дали да промени дозата Ви или да Ви предпише друг антибиотик. Освен това, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише допълнителна доза ефавиренц за лечение на ХИВ инфекция.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични препарати):** Итраконазол или позаконазол. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да понижи количеството итраконазол или позаконазол в кръвта Ви. Вашият лекар може да реши да Ви предпише друг антигъбичен препарат.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:** Атовакуон/прогуанил или артеметер/люмефантрин. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да намали количеството на атовакуон/прогуанил или артеметер/люмефантрин в кръвта Ви.
- **Хормонални контрацептиви, като противозачатъчни таблетки, инжекционни контрацептиви (например Depo-Provera) или контрацептивен имплант (например Implanon):** Трябва също да използвате надежден бариерен метод за контрацепция (вижте Бременност и кърмене). Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи ефавиренц, съставка на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, е настъпила бременност докато са използвали контрацептивен имплант, въпреки че не е установено, че терапията с ефавиренц причинява неуспех на контрацептива.
- **Сертралин,** лекарство, използвано за лечение на депресия. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата сертралин.
- **Бупропион,** лекарство, което се използва за лечение на депресия или за спиране на тютюнопушенето, тъй като може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали):** когато започнете да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на калциевия блокер.
- **Лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган (наречани още имunosупресори),** като циклоспорин, сиролимус или такролимус. При започване или спиране на приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, Вашият лекар ще следи внимателно плазмените нива на имunosупресора и може да се наложи да коригира дозата.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на съсирването на кръвта): Може да се наложи Вашият лекар да коригира Вашата доза варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от гинко билоба** (растителен продукт).
- **Метамизол,** лекарство, използвано за лечение на болка и висока температура.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените не трябва да забременяват по време на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и 12 месеца след това. Вашият

лекар може да поиска от Вас да направите тест за бременност, за да сте сигурни, че не сте бременна, преди да започнете лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Ако има възможност да забременеете по време на приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, трябва да използвате надеждна форма на бариерна контрацепция (например презерватив) заедно с други методи на контрацепция, включително през устата (хапче) или други хормонални контрацептиви, импланти, инжектиране). Ефавиренц едно от активните вещества на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, може да остане в кръвта Ви известно време след спиране на терапията. Следователно трябва да продължите да прилагате контрацептивните мерки, както тези по-горе, в продължение на 12 седмици след като спрете приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Ако сте бременна, трябва да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva само, ако Вие и Вашият лекар решите, че е абсолютно необходимо.

Наблюдавани са сериозни вродени дефекти при неродени животни и бебета на жени, лекувани с ефавиренц по време на бременност.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Ако сте приемали Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva по време на бременността, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания и други диагностични тестове, за да следи развитието на Вашето дете. При децата, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременност, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Не кърмете по време на лечение с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Както ХИВ, така и съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да преминат в кърмата и да причинят сериозно увреждане на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може да предизвика замаяност, нарушена концентрация и сънливост. Ако сте засегнати, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

Една таблетка всеки ден през устата. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се приема на празен стомах (обикновено 1 час преди или 2 часа след хранене), за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяване, сънливост) по-малко неприятни. Погълтайте Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva цели с вода.

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva трябва да се приема всеки ден.

Ако Вашият лекар реши да прекрати една от съставките на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, може да Ви бъдат дадени ефавиренц, емтрицитабин и/или тенофовир дизопроксил отделно или с други лекарства за лечение на ХИВ инфекция.

Сваляне на защитената от деца капачка

Отворете бутилката чрез натискане на защитената от деца капачка надолу и я завъртете обратно на часовниковата стрелка.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

Ако случайно сте приели повече от необходимата доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, може да имате повишен риск от възможни нежелани реакции с това лекарство (вижте точка 4, "Възможни нежелани реакции"). Свържете се с Вашия лекар или с най-близкото спешно отделение за съвет. Запазете бутилката с таблетките с Вас, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

Важно е да не пропускате доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

Ако пропуснете доза Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva в рамките на 12 часа от обичайното време за приемане, вземете таблетката колкото може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.

Ако вече е време (по-малко от 12 часа) да приемете следващата доза, не вземайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да наваксате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете таблетката (след по-малко от 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva), трябва да приемете друга таблетка. Не чакайте, докато дойде време за следващата Ви доза. Не е необходимо да приемате друга таблетка, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva.

Ако сте спрели приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Не спирайте приема на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, без да се консултирате с Вашия лекар. Спирането на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva може сериозно да повлияе отговора Ви към бъдещо лечение. Ако приемът на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се спре, говорете с Вашия лекар преди отново да започнете да приемате таблетки Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva. Вашият лекар може да реши да Ви предпише отделни съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva, ако имате проблеми или се нуждаете от корекция на дозата.

Когато запасите Ви от Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva започнат да намаляват, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се увеличава, ако лекарството се спре дори за кратък период от време. Вирусът може да стане по-труден за лечение.

Ако имате едновременно ХИВ инфекция и хепатит В е особено важно да не спирате лечението с Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva без първо да сте говорили с Вашия лекар. Кръвните изследвания при някои пациенти показват влошаване на хепатита след спиране на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил (две от трите съставки на Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva). Ако Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се спре, Вашият лекар може да Ви препоръча да възобновите лечението за хепатит В. Четири месеца след спиране на лечението може да се наложи да Ви се правят кръвни изследвания, за да се провери дали черният Ви дроб

работи. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза, спирането на лечението не се препоръчва, тъй като това може да доведе до влошаване на хепатита, което може да бъде животозастрашаващо.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението Ви забележите нови или необичайни симптоми, особено такива, които бихте свързали с инфекцията с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечението за ХИВ, може да има повишаване на теглото и нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяване на здравето и начина на живот, а в случая с кръвните липиди, понякога и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще изследва тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции: Уведомете Вашия лекар незабавно

- **Лактатната ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е **рядка** (може да засегне 1 на 1 000 души), но сериозна нежелана реакция, която може да доведе до смърт. Следните нежелани реакции може да са признаци на лактатна ацидоза:
 - задълбочено, учестено дишане,
 - сънливост,
 - гадене, повръщане, болки в стомаха.

Ако смятате, че може да имате лактатна ацидоза, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Други възможни сериозни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **нечести** (те може да засегнат до 1 на 100 души):

- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, вижте точка 2)
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- гневно поведение, мисли за самоубийство, странни мисли, параноя, неспособност за ясна мисъл, засягане на настроението, виждане или чуване на несъществуващи неща (халюцинации), опити за самоубийство, промяна на личността (психоза), кататония (състояние, при което за определен период тялото на пациента е застинало в една поза и липсва словесен контакт)
- болка в корема (стомаха), причинена от възпаление на панкреаса
- забравяне, объркване, пристъпи (припадъци), несвързана реч, тремор (треперене)
- жълта кожа или очи, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинена от възпаление на черния дроб
- увреждане на бъбречните тубули

Психични нежелани реакции в допълнение към изброените по-горе включват делузии (грешни убеждения), неврози. Някои пациенти предприемат самоубийство. Тези проблеми се срещат често при тези, които в миналото са имали психични заболявания. Винаги уведомявайте незабавно Вашия лекар, ако имате тези симптоми.

Нежелани реакции по отношение на черния дроб: Ако сте заразени също и с вируса на хепатит В, може да получите влошаване на хепатита след преустановяване на лечението (вж. точка 3).

Следните нежелани реакции са **редки** (те може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или чернодробна трансплантация. Повечето случаи са настъпили при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има няколко съобщения при пациенти без наличие на чернодробно заболяване
- възпаление на бъбреците, отделяне на много урина и усещане за жажда
- болка в гърба, причинена от бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери дали бъбреците функционират правилно
- омекване на костите (с костна болка и понякога водещо до фрактури), които може да се появят поради увреждане на бъбречните тубулни клетки
- натрупване на мазнини в черния дроб.

Ако смятате, че може да имате някоя от тези сериозни нежелани реакции, говорете с Вашия лекар.

Най-чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (те може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- замаяност, главоболие, диария, гадене, повръщане
- обриви (включително червени петна или петна понякога с мехури и подуване на кожата), които може да са алергична реакция
- чувство на слабост

Изследванията може да покажат също:

- намаляване на нивата на фосфатите в кръвта
- повишени нива на креатин киназа в кръвта, което може да доведе до мускулни болки и слабост.

Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергични реакции
- нарушения на координацията и баланса
- чувство за тревога или депресия
- затруднен сън, необичайни сънища, затруднена концентрация, сънливост
- болка, болка в стомаха
- проблеми с храносмилането, водещи до дискомфорт след хранене, усещане за подуване, образуване на газове (метеоризъм)
- загуба на апетит
- умора
- сърбеж
- промени в цвета на кожата, включително потъмняване на кожата, които често започват от ръцете и стъпалата на краката

Изследванията може да покажат също:

- нисък брой на бели кръвни клетки (намаленият брой на бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекция)
- проблеми с черния дроб и панкреаса
- повишени нива на мастни киселини (триглицериди), билирубин или захар в кръвта

Следните нежелани реакции са **нечести** (те може да засегнат до 1 на 100 души):

- разрушаване на мускулите, мускулни болки или слабост
- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- усещане за световъртеж (вертиго), свиркане, звънене или друг постоянен шум в ушите

- замъглено зрение
- студени тръпки
- уголемяване на гърдите при мъже
- намалено сексуално желание
- зачервяване на лицето
- сухота в устата
- повишен апетит

Изследванията може да покажат също:

- намаляване на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- белтък в урината
- повишен холестерол в кръвта

Разрушаване на мускулите, омекване на костите (с костна болка и понякога водещо до фрактури), мускулни болки, мускулна слабост и намаляване на калия или фосфата в кръвта може да възникнат поради увреждане на бъбречните тубулни клетки.

Следните нежелани реакции са **редки** (те може да засегнат до 1 на 1000 души)

- сърбящ обрив на кожата, причинен от реакция на слънчева светлина

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се използва в рамките на 30 дни след първоначално отваряне. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva

- **Активните вещества са** ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц, 200 mg емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фосфат, еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил.
- **Другите съставки са:**
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипролоза, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, талк

Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva и какво съдържа опаковката

Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva филмирани таблетки са розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки. Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Zentiva се предлага в бутилки с 30 таблетки (със сушител силикагел, който трябва да остане в бутилката, за да се предпазят таблетките). Сушителят със силикагел е в отделно контейнерче и не трябва да се поглъща.

Налични са следните опаковки:

Картонена кутия, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена кутия, съдържаща 3 бутилки с 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

Производител

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.

Bucharest 032266

Румъния

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 277 82 052

PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.