

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και tenofovir disoproxil phosphate που ισοδυναμεί με 245 mg tenofovir disoproxil.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, ωοειδές αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων περίπου 20,0 x 10,7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν τον συνδυασμό του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και άλλων αντιρετροϊκών ουσιών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο από του στόματος, μία φορά ημερησίως.

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

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

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

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

Όταν κρίνεται σκόπιμη η οριστική παύση της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir disoproxil. Παρακαλώ, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Σε περίπτωση που σταματήσει η αγωγή με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μακρά ημίσεια ζωή του efavirenz (βλ. παράγραφο 5.2) και η μακρά ενδοκυττάρια ημίσεια ζωή της emtricitabine και του tenofovir. Λόγω των διακυμάνσεων αυτών των παραμέτρων μεταξύ των ασθενών και της ανησυχίας σχετικά με την ανάπτυξη αντοχής, πρέπει να εξετάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας του HIV, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το λόγο για την οριστική παύση της θεραπείας.

Αναπροσαρμογή της δόσης

Εάν το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας πρόσθετης ποσότητας efavirenz 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η χορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Κατηγορίας A) μπορούν να θεραπεύονται με τη συνήθη συνιστώμενη δόση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος που σχετίζονται με το efavirenz (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, μία φορά ημερησίως.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

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

Συγχορήγηση με elbasvir/grazoprevir λόγω των αναμενόμενων σημαντικών μειώσεων στις συγκεντρώσεις του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα. Αυτή η επίδραση οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4 ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) από το efavirenz και ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης του elbasvir/grazoprevir (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με βορικοναζόλη. Το efavirenz μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα, ενώ η βορικοναζόλη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του efavirenz στο πλάσμα. Δεδομένου ότι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση του efavirenz δεν μπορεί να μεταβληθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Χορήγηση σε ασθενείς με:

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

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

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ως σταθερός συνδυασμός, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα ίδια δραστικά συστατικά, emtricitabine ή tenofovir disoproxil.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν efavirenz εκτός εάν χρειάζεται για αναπροσαρμογή της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιοτήτων με την emtricitabine, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide.

Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δεν συνιστάται, καθώς οι συγκεντρώσεις των velpatasvir και voxilaprevir στο πλάσμα αναμένεται να μειωθούν μετά από συγχορήγηση με efavirenz, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση του sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες.

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

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

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

Ευκαιριακές λοιμώξεις

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

Η επίδραση της τροφής

Η χορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο efavirenz (βλ. παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση.

Ηπατική νόσος

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

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

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

Ηπατικά συμβάντα

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

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

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

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil όσον αφορά στη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν έχουν μελετηθεί. Η emtricitabine και το tenofovir, μεμονωμένα και σε συνδυασμό, έχουν επιδείξει δράση κατά του ιού HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Η έως τώρα περιορισμένη κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι η emtricitabine και το tenofovir disoproxil εμφανίζουν δράση κατά του ιού HBV, όταν χρησιμοποιούνται ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης. Η διακοπή της αγωγής με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς

με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που σταματούν την αγωγή με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον τέσσερις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Παράταση QTc

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

Ψυχιατρικά συμπτώματα

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

Συμπτώματα νευρικού συστήματος

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

Επιληπτικές κρίσεις

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της emtricitabine και του tenofovir

disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η χρήση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν η συγχορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και νεφροτοξικών ουσιών (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φουκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir, ιντερλευκίνη-2) είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

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

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

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

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα, μπορεί να σχετίζονται με επαγόμενη από το tenofovir disoproxil κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ). Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη (GS-99-903) διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν το tenofovir disoproxil με τη σταβουδίνη χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και efavirenz σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με το tenofovir disoproxil την 144η εβδομάδα. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την 96η εβδομάδα.

Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά συσχετιζόμενες οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων αυτής της μελέτης.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Γενικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να διενεργείται η κατάλληλη εξέταση.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχει αναφερθεί ελαφρό έως μέτριο εξάνθημα με τα μεμονωμένα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Το εξάνθημα που σχετίζεται με το συστατικό efavirenz συνήθως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανεκτικότητα και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται από φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με efavirenz (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Πρέπει να σταματήσει η χορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο από φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Η εμπειρία με efavirenz σε ασθενείς οι οποίοι σταμάτησαν τη θεραπεία με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες της κατηγορίας NNRTIs είναι περιορισμένη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται για ασθενείς που παρουσίασαν απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν NNRTI.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

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

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση in utero

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

ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

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

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

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη HIV-1 που περιλαμβάνουν μεταλλάξεις

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

Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εφόσον το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωρισθεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτές τις ουσίες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ως σταθερός συνδυασμός, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα συστατικά, emtricitabine ή tenofovir disoproxil. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν efavirenz εκτός εάν χρειάζεται για αναπροσαρμογή της δόσης, π.χ. με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω ομοιοτήτων με την

emtricitabine, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχωρηγείται με adefovir dipivoxil ή με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide.

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

Η συγχωρήγηση εφαιβιρένζης με μεταμιζόλη, που μπορεί να επάγει τον μεταβολισμό ενζύμων, περιλαμβανομένου του CYP2B6 και του CYP3A4, ενδέχεται να προκαλέσει μείωση στις συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα με πιθανότητα μείωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή στις περιπτώσεις συγχωρήγησης μεταμιζόλης και εφαιβιρένζης. Η κλινική απόκριση ή/και τα επίπεδα φαρμάκων θα πρέπει να παρακολουθούνται δεόντως.

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

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

Δοκιμασίες ελέγχου αλληλεπίδρασης με κανναβινοειδή

Το efavirenz δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα εξετάσεων των ούρων για κανναβινοειδή με ορισμένες δοκιμασίες ελέγχου σε άτομα που δεν είχαν λοίμωξη και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έλαβαν efavirenz. Επιβεβαιωτικές εξετάσεις μέσω μιας πιο ειδικής μεθόδου, όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστώνται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Αντενδείξεις συγχωρήγησης

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, βεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), καθώς η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

Η συγχωρήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται επειδή ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στο elbasvir/grazoprevir (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

Βορικοναζόλη

Η συγχωρήγηση σταθερών δόσεων efavirenz και βορικοναζόλης αντενδείκνυται. Δεδομένου ότι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση του efavirenz δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχωρηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

St. John's wort (Hypericum perforatum)

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

Φάρμακα παράτασης του διαστήματος QT

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

Μη συνιστώμενη συγχορήγηση

Atazanavir/ritonavir

Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για atazanavir/ritonavir σε συνδυασμό με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Συνεπώς, η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και διδανοσίνης δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 1).

Sofosbuvir/velpatasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που απομακρύνονται μέσω των νεφρών

Εφόσον η emtricitabine και το tenofovir απομακρύνονται κυρίως μέσω των νεφρών, η συγχορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται ως προς την ενεργή σωληναριακή απέκκριση (π.χ. cidofovir) ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στον ορό της emtricitabine, του tenofovir ή/και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η χρήση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη B, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Πραζικουαντέλη

Η ταυτόχρονη χρήση πραζικουαντέλης με εφιβιρένζη δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της πραζικουαντέλης στο πλάσμα, με κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας λόγω αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού από την εφιβιρένζη. Σε περίπτωση που απαιτείται ο συνδυασμός, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης δόσης πραζικουαντέλης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.», μία φορά ημερησίως ως «q.d.» και μία φορά κάθε 8 ώρες ως «q8h»). Εάν είναι διαθέσιμα, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% δίνονται σε παρενθέσεις.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C_{max}, C_{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντικά κατά του HIV		
Αναστολείς πρωτεασών		
Atazanavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir με tenofovir οδήγησε σε αυξημένη έκθεση στο tenofovir. Υψηλότερες συγκεντρώσεις tenofovir θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)</p> <p>Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., χορηγούμενα όλα με τροφή)</p>	<p>Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% έως ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)</p> <p>Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% έως ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% έως ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 έως ↑ 49) (επαγωγή του CYP3A4). * Εάν συγκριθεί με atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. το βράδυ χωρίς efavirenz. Αυτή η μείωση της C_{min} του atazanavir μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα του atazanavir. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού.</p> <p>Η συγχορήγηση του efavirenz με atazanavir/ritonavir δεν συνιστάται.</p>	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
<p>Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>*χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις. Παρόμοια πορίσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (επαγωγή του CYP3A4)</p>	Το Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με darunavir/ritonavir 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C _{min} του darunavir. Εάν το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με
<p>Darunavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>*χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση</p>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	darunavir/ritonavir, πρέπει να χρησιμοποιηθεί το θεραπευτικό σχήμα με darunavir/ritonavir 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Το Darunavir/ritonavir θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απομάκρυνσης, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	σε συνδυασμό με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Βλέπε σειρά ritonavir παρακάτω. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να ενδείκνυται σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική ασθένεια ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικές ουσίες.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και το fosamprenavir/ritonavir μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης. Βλέπε σειρά ritonavir παρακάτω.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Μια παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε στην έκθεση στο indinavir, όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg indinavir q8h με efavirenz 600 mg q.d. (επαγωγή του CYP3A4) Για τη συγχορήγηση του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με το ritonavir παρακάτω.</p>	Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για το indinavir όταν συγχορηγείται με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Ενώ η κλινική σημασία της μείωσης των συγκεντρώσεων του indinavir δεν έχει καθορισθεί, το μέγεθος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που έχει παρατηρηθεί θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει και τα δύο: efavirenz, ένα συστατικό του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και indinavir.
Indinavir/emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Indinavir/tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 έως ↑ 66) Υψηλότερες συγκεντρώσεις tenofovir είναι δυνατόν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών διαταραχών.	Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τα lopinavir/ritonavir όταν συγχορηγούνται με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Η συγχορήγηση lopinavir/ritonavir και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Lopinavir/ritonavir μαλακά καψάκια ή πόσιμο διάλυμα/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir δισκία/efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p> <p>(500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Σημαντική μείωση της έκθεσης στο lopinavir, απαιτώντας αναπροσαρμογή της δοσολογίας του lopinavir/ritonavir. Όταν συγχορηγούνται με το efavirenz και δύο NRTIs, 533/133 mg lopinavir/ritonavir (μαλακά καψάκια) δύο φορές ημερησίως παρατηρήθηκαν παρόμοιες συγκεντρώσεις του lopinavir στο πλάσμα σε σύγκριση με το lopinavir/ritonavir (μαλακά καψάκια) 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς το efavirenz (ιστορικά δεδομένα).</p> <p>Συγκεντρώσεις του Lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Συγκεντρώσεις του lopinavir παρόμοιες με lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς efavirenz. Είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης του lopinavir/ritonavir, όταν χορηγείται με το efavirenz. Για τη συγχορήγηση του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με το ritonavir παρακάτω.</p>	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: Πρωινή AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βραδινή AUC: ↔ Πρωινή C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βραδινή C_{max}: ↔ Πρωινή C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) Βραδινή C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) (αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού που διενεργείται μέσω του CYP).</p> <p>Όταν το efavirenz χορηγήθηκε με ritonavir 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα εμφανίσθηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir (100 mg μία ή δύο φορές ημερησίως).</p>	<p>Η συγχορήγηση ritonavir σε δόσεις των 600 mg και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται. Όταν χορηγείται το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε ένα θεραπευτικό σχήμα με χαμηλές δόσεις ritonavir, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το efavirenz, λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.</p>
Ritonavir/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ritonavir/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Για τη συγχορήγηση του efavirenz με χαμηλές δόσεις ritonavir σε συνδυασμό με ένα αναστολέα πρωτεασών, βλέπε παράγραφο σχετικά με το ritonavir παραπάνω.	Είναι ανεπαρκή τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να είναι δυνατή μια σύσταση δοσολογίας για τα saquinavir/ritonavir όταν συγχορηγούνται με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Η συγχορήγηση saquinavir/ritonavir και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται. Δεν συνιστάται
Saquinavir/ritonavir/tenofovir disoproxil	Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το tenofovir disoproxil συγχορηγήθηκε με ritonavir ενισχυμένο με saquinavir.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Saquinavir/ritonavir/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	η χρήση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε συνδυασμό με το saquinavir ως μοναδικού αναστολέα πρωτεασών.
Ανταγωνιστής CCR5		
Maraviroc/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62) Οι συγκεντρώσεις του efavirenz δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.	Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει maraviroc.
Maraviroc/tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Οι συγκεντρώσεις του tenofovir δεν έχουν μετρηθεί, δεν αναμένεται επίδραση.	
Maraviroc/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης		
Raltegravir/efavirenz (400 mg εφάπαξ δόση/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (επαγωγή του UGT1A1)	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και το raltegravir μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Raltegravir/tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (άγνωστος μηχανισμός αλληλεπίδρασης) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
NRTIs και NNRTIs		
NRTIs/efavirenz	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με το efavirenz και NRTIs διαφορετικούς από τη λαμβουδίνη, τη ζιδοβουδίνη και το tenofovir disoproxil. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεν έχουν βρεθεί και δεν αναμένονται, καθώς οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω διαφορετικής οδού από το efavirenz και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς απομάκρυνσης.	Εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ της λαμβουδίνης και της emtricitabine, ενός συστατικού του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).
NNRTIs/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεδομένου ότι η χρήση δύο NNRTIs αποδείχθηκε μη επωφελής όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, η συγχορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και ενός άλλου NNRTI δεν συνιστάται.
Διδανοσίνη/tenofovir disoproxil	Η συγχορήγηση tenofovir disoproxil και διδανοσίνης οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	Η συγχορήγηση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και διδανοσίνης δεν συνιστάται. Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες
Διδανοσίνη/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Διδανοσίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	ενέργειες που σχετίζονται με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Αντικά κατά της ηπατίτιδας C		
Elbasvir/ Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp – επίδραση στο elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp – επίδραση στο grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Η συγχορήγηση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται επειδή ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στο elbasvir/grazoprevir. Η απώλεια αυτή οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις του elbasvir/grazoprevir στο πλάσμα που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4 ή της P-gp. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του προϊόντος του elbasvir/grazoprevir.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Glecaprevir/pibrentasvir/efavirenz	Αναμένεται: Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με efavirenz, ένα συστατικό του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση glecaprevir/pibrentasvir με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης των glecaprevir/pibrentasvir για περισσότερες πληροφορίες.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 έως ↑ 197)	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 έως ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 έως ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)</p>	<p>Η συγχορήγηση efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις των velpatasvir και voxilaprevir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση μόνο με τα sofosbuvir/velpatasvir.</p> <p>Αναμένεται: Voxilaprevir: ↓</p>	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και το sofosbuvir μπορούν να συγχορηγούνται χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντιβιοτικά		
Κλαριθρομυκίνη/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35)</p> <p>Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Εξάνθημα παρουσιάστηκε στο 46% των εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη και ελάμβαναν efavirenz και κλαριθρομυκίνη.</p>	Η κλινική σημασία αυτών των μεταβολών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση εναλλακτικών έναντι της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη) φαρμάκων. Άλλα αντιβιοτικά μακρολιδίων, όπως η ερυθρομυκίνη, δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με το efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Κλαριθρομυκίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Κλαριθρομυκίνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπουτίνη/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (επαγωγή του CYP3A4)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αυξάνεται κατά 50% όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Εξετάστε την περίπτωση διπλασιασμού της δόσης της ριφαμπουτίνης σε θεραπευτικά σχήματα στα οποία η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή 3 φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Ριφαμπουτίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ριφαμπουτίνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ριφαμπικίνη/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6)	Όταν το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva λαμβάνεται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο, μια πρόσθετη ποσότητα efavirenz 200 mg ημερησίως (800 mg σύνολο) μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg efavirenz, όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης ριφαμπικίνης όταν συγχορηγείται με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Ριφαμπικίνη/tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Ριφαμπικίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Αντιμυκητιασικά		
Ιτρακοναζόλη/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση στις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης: επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Υδροξυϊτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας για την ιτρακοναζόλη, όταν χρησιμοποιείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.
Ιτρακοναζόλη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ιτρακοναζόλη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ποζακοναζόλη/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Ποζακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (επαγωγή του UDP-G)	Η συγχορήγηση ποζακοναζόλης και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το θεραπευτικό όφελος υπερಿಸχύει του κινδύνου.
Ποζακοναζόλη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Posaconazole/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βορικοναζόλη/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού)</p> <p>Η συγχορήγηση σταθερών δόσεων efavirenz και βορικοναζόλης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>	Δεδομένου ότι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης, η δόση του efavirenz δεν μπορεί να μεταβληθεί. Συνεπώς, η βορικοναζόλη και το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγούνται.
Βορικοναζόλη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βορικοναζόλη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ανθελονοσιακά		
Αρτεμειθέρας/ λουμεφαντρίνη/efavirenz (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία σε διάρκεια 3 ημερών/ 600 mg q.d.)	Αρτεμειθέρας: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Διυδροαρτεμισινίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Εφόσον οι μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμειθέρα, διυδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και δισκία αρτεμειθέρα/λουμεφαντρίνης.
Αρτεμειθέρας/ λουμεφαντρίνη/ emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αρτεμειθέρας/ λουμεφαντρίνη/ tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/efavirenz (250/100 mg single dose/ 600 mg q.d.)	Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61) Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C _{max} : ↔	Η συγχορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να αποφεύγεται.
Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ατοβακόνη και προγουανίλη υδροχλωρική/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση στις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης: επαγωγή του CYP3A4, μείωση στις συγκεντρώσεις του efavirenz: επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6)</p> <p>Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων είτε efavirenz ή καρβαμαζεπίνης, δεν έχει μελετηθεί.</p>	Δεν μπορεί να γίνει δοσολογική σύσταση για τη χρήση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με καρβαμαζεπίνη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ένα εναλλακτικό αντιεπιληπτικό. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά.
Καρβαμαζεπίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Καρβαμαζεπίνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και άλλα αντιεπιληπτικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί για το efavirenz, η emtricitabine ή το tenofovir disoproxil. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης της συγκέντρωσης στο πλάσμα της φαινοτοΐνης, της φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντιεπιληπτικών που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP με το efavirenz.	Όταν το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva συγχορηγείται με ένα υπόστρωμα των ισοενζύμων CYP, πρέπει να διεξάγεται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των αντιεπιληπτικών.
Βαλπροϊκό οξύ/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του efavirenz. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και το βαλπροϊκό οξύ μπορούν να χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων.
Βαλπροϊκό οξύ/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βαλπροϊκό οξύ/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Vigabatin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις καθώς το vigabatin και το gabapentin απομακρύνονται αμετάβλητα αποκλειστικά στα ούρα και είναι απίθανο να συναγωνίζονται για τα ίδια μεταβολικά ένζυμα και οδούς απομάκρυνσης όπως το efavirenz.	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και το vigabatin ή το gabapentin μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Vigabatin/emtricitabine Gabapentin/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Vigabatin/tenofovir disoproxil Gabapentin/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Βαρφαρίνη/efavirenz Ασенокουμαρόλη/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης της συγκέντρωσης στο πλάσμα της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης από το efavirenz.	Μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης, όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)		
Sertraline/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C _{min} : ↔ (επαγωγή του CYP3A4)	Όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, οι αυξήσεις της δόσης του sertraline θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση.
Sertraline/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Sertraline/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Paroxetine/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και το paroxetine μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Paroxetine/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Paroxetine/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Fluoxetine/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένου ότι το fluoxetine έχει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με το paroxetine, π.χ. ισχυρή ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6, αναμένεται παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης και για το fluoxetine.	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και το fluoxetine μπορούν να συγχρονισθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Fluoxetine/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Fluoxetine/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης		
Βουπροπιόνη/efavirenz [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένης αποδέσμευσης)/ 600 mg q.d.]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (επαγωγή του CYP2B6)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση βουπροπιόνης. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για το efavirenz.
Bupropion/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Bupropion/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ AGENTS		
Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου		
Διλτιαζέμη/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75)</p> <p>Δεσακετυλ diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75)</p> <p>N-μονοδεσμεθυλ διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (επαγωγή του CYP3A4) Η αύξηση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του efavirenz δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.</p>	Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης).
Διλτιαζέμη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Διλτιαζέμη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βεραπαμίλη, φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη και Νικαρδιπίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί για το efavirenz, η emtricitabine ή το tenofovir disoproxil. Όταν το efavirenz συγχορηγείται με έναν ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης της συγκέντρωσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου όταν συγχορηγούνται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A		
Ατορβαστατίνη/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Ατορβαστατίνη AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26)</p> <p>2-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23)</p> <p>4-υδροξυ-ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51)</p> <p>Ολικοί δραστικοί αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)</p>	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της ατορβαστατίνης, όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης).
Ατορβαστατίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ατορβαστατίνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Πραβαστατίνη/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της πραβαστατίνης, όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης).
Πραβαστατίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Πραβαστατίνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Σιμβαστατίνη/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Σιμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79)</p> <p>Οξύ σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58)</p> <p>Ολικοί δραστικοί αναστολείς της αναγωγής HMG Co-A: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Η συγχορήγηση του efavirenz με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές της AUC και της C_{max} για το efavirenz.</p>	Τα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της σιμβαστατίνης, όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης).
Σιμβαστατίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Σιμβαστατίνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ροσουβαστατίνη/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται κατά μεγάλο μέρος αμετάβλητη μέσω των κοπράνων. Συνεπώς, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με το efavirenz.	Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και η ροσουβαστατίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης.
Ροσουβαστατίνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ροσουβαστατίνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Από στόματος χορηγούμενα: Αιθινυλοιστραδιόλη+ Νοργεστιμάτη/ efavirenz (0.035 mg+0.25 mg q.d./600 mg q.d.)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 έως ↓ 25) Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64% (↓ 62 έως ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 έως ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 έως ↓ 85) Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83% (↓ 79 έως ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 έως ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού) Efavirenz: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Αιθινυλοιστραδιόλη/ tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη/ emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ενέσιμα: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/efavirenz (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης διάρκειας 3 μηνών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του MPA, μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιελάμβανε efavirenz και ασθενών που δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από άλλους ερευνητές, παρ' ότι τα επίπεδα του MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα σε ασθενείς που ελάμβαναν efavirenz και DMPA, παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα, γεγονός που συμφωνεί με την καταστολή της ωορρηξίας.	Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
DMPA/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
DMPA/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Εμφυτεύματα: Ετονογεστρέλη/efavirenz	Μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη μπορεί να αναμένεται (επαγωγή του CYP3A4) Υπάρχουν περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για αποτυχία των αντισυλληπτικών με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο efavirenz.	Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη μέθοδος μηχανικής αντισύλληψης, επιπλέον των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).
Ετονογεστρέλη/ tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Ετονογεστρέλη/ emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. ↓ έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό μπορεί να αναμένεται να εμφανιστεί (λόγω επαγωγής του CYP3A4). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένονται να επηρεάσουν την έκθεση στο efavirenz.	Μπορεί να χρειασθούν αναπροσαρμογές της δόσης των ανοσοκατασταλτικού. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων των συγκεντρώσεων του ανοσοκατασταλτικού για τουλάχιστον 2 εβδομάδες (μέχρι την επίτευξη σταθερών

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Tacrolimus/emtricitabine/tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	<p>Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p>	συγκεντρώσεων) κατά την έναρξη ή την παύση της θεραπείας με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (επαγωγή του CYP3A4)</p> <p>Σε μια μελέτη με χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών με λοίμωξη HIV, η συγχορήγηση του efavirenz με μεθαδόνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της μεθαδόνης στο πλάσμα και σημεία στέρησης από οπιοειδή. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε 22% κατά μέση τιμή ώστε να κατευναστούν τα στερητικά συμπτώματα.</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Μεθαδόνη/tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Μεθαδόνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	
Methadone/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Βουπρενορφίνη/βαλοξόνη/efavirenz	Βουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50% Νορβουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Παρά τη μείωση στην έκθεση σε βουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε στερητικά συμπτώματα. Μπορεί να μη χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης, όταν συγχορηγείται με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Βουπρενορφίνη/βαλοξόνη/emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Βουπρενορφίνη/βαλοξόνη/tenofovir disoproxil	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	

¹ Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

Μελέτες που διεξήχθησαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το efavirenz χορηγήθηκε με αζιθρομυκίνη, κετιριζίνη, fosamprenavir/ritonavir, λοραζεπάμη, ζιδοβουδίνη, αντιόξινα υδροξειδίου του αργιλίου-μαγνησίου, φαμοτιδίνη ή φλουκοναζόλη. Το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης του efavirenz και άλλων αζολικών αντιμυκητιασικών, όπως η κετοконаζόλη, δεν έχει μελετηθεί.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση της emtricitabine με σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη ή φαμοκυκλοβίρη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με emtricitabine ή ribavirin.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες που λαμβάνουν Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν έλεγχο για εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

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

Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής του efavirenz, συνιστάται η χρήση επαρκών μέτρων αντισύλληψης για 12 εβδομάδες μετά την οριστική παύση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Κύηση

Efavirenz

Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελόκλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφαιβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες

του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση της εφαιβιρένζης και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφαιβιρένζη.

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

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

Emtricitabine και tenofovir disoproxil

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με την emtricitabine και το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα με την emtricitabine και το tenofovir disoproxil δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Θηλασμός

Το efavirenz, η emtricitabine και το tenofovir έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir στα νεογνήντα/βρέφη. Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του efavirenz, της emtricitabine ή του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρικής ανεπάρκειας και κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της αγωγής με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με τροφές μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο efavirenz και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση του συνδυασμού efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ανέκυψαν με την αγωγή θεωρούμενες δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με τον συνδυασμό του efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, οι οποίες αναφέρθηκαν στη μελέτη AI266073 (πάνω από 48 εβδομάδες, n=203) και δεν σχετίστηκαν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του συνδυασμού efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, περιλαμβάνουν:

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

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil παρατιθέμενες σύμφωνα με το(α) συστατικό(ά) στο(α) οποίο(α) αποδίδονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:			
Συχνές		ουδετεροπενία	
Όχι συχνές		αναιμία ¹	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:			
Συχνές		αλλεργική αντίδραση	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:			
Πολύ συχνές			υποφωσφαταιμία ²
Συχνές	υπερτριγλυκεριδαίμια ³	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια	
Όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία ³		υποκαλαιμία ²
Σπάνιες			γαλακτική οξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές:			
Συχνές	κατάθλιψη (σοβαρή στο 1,6%) ³ , άγχος ³ , μη φυσιολογικά όνειρα ³ , αϋπνία ³	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία	
Όχι συχνές	απόπειρα αυτοκτονίας ³ , σκέψεις αυτοκτονίας ³ , ψύχωση ³ , μανία ³ , παράνοια ³ , ψευδαίσθηση ³ , ευφορική συναισθηματική διάθεση ³ , συγκινησιακή αστάθεια ³ , συγχυτική κατάσταση ³ , επιθετικότητα ³ , κατατονία ³		
Σπάνιες	πράξη αυτοκτονίας ^{3,4} , παραλήρημα ^{3,4} , νεύρωση ^{3,4}		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:			
Πολύ συχνές		κεφαλαλγία	ζάλη
Συχνές	παρεγκεφαλιδικές διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας ³ , υπνηλία (2,0%) ³ , κεφαλαλγία (5,7%) ³ , διαταραχές στην προσοχή (3,6%) ³ , ζάλη (8,5%) ³	ζάλη	κεφαλαλγία
Όχι συχνές	σπασμοί ³ , αμνησία ³ , μη φυσιολογική σκέψη ³ , αταξία ³ , μη φυσιολογικός προσανατολισμός ³ , διέγερση ³ , τρόμος		
Οφθαλμικές διαταραχές:			
Όχι συχνές	θολή όραση		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:			
Όχι συχνές	εμβοές, ίλιγγος		

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Αγγειακές διαταραχές:			
Όχι συχνές	έξαψη		
Διαταραχές του γαστρεντερικού:			
Πολύ συχνές		διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
Συχνές	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα		παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:			
Συχνές	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), αυξημένα επίπεδα γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT)	αυξημένα επίπεδα AST στον ορό ή/και αυξημένα επίπεδα ALT στον ορό, υπερχολερυθριναιμία	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα		
Σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια ^{3,4}		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:			
Πολύ συχνές	εξάνθημα (μέτριο-σοβαρό, 11,6%, όλων των βαθμών, 18%) ³		εξάνθημα
Συχνές	κνησμός	κυστικό-φουσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση) ¹	
Όχι συχνές	σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα ³ , σοβαρό εξάνθημα (< 1%)	αγγειοίδημα ⁴	
Σπάνιες	Φωτοαλλεργική δερματίτιδα		αγγειοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:			
Πολύ συχνές		αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης	
Όχι συχνές			ραβδομύλωση ² , μυϊκή αδυναμία ²

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Σπάνιες			οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{2,4} , μυοπάθεια ²
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:			
Όχι συχνές			αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi
Σπάνιες			νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ⁴ , νεφρογενής άποιος διαβήτης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:			
Όχι συχνές	γυναικομαστία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές			εξασθένηση
Συχνές	κόπωση	πόνος, εξασθένηση	

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

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

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

Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατίθενται στη στήλη του efavirenz στον Πίνακα 2.

Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα

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

Ηπατική ανεπάρκεια με το efavirenz

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Περίληψη του προφίλ ασφάλειας). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT, Βαθμού Γ) (βλ. παράγραφο 4.3) ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαλακτική οξέωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρή γαλακτική οξέωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων εκβάσεων.

Μεταβολικές παράμετροι

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

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

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

Οστεονέκρωση

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον το tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ασθενή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει θεραπεία με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV ή HCV

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

Εξάρσεις της ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

Ποσοστό έως 30% της δόσης της emtricitabine και περίπου 10% της δόσης του tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια είτε *in vitro* είτε *in vivo*.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του efavirenz στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, θετική και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής, μονής ακολουθίας 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη του QT σε 58 υγιή άτομα που παρουσιάζουν CYP2B6 πολυμορφισμούς. Η μέση C_{max} του efavirenz σε άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση 600 mg ημερήσιας δόσης για 14 ημέρες ήταν 2,25 φορές επί τη μέση C_{max} που παρατηρήθηκε σε άτομα με CYP2B6 *1/*1 γονότυπο. Παρατηρήθηκε θετική σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση του efavirenz και την παράταση του QTc. Βάσει της σχέσης συγκέντρωσης-QTc, η μέση παράταση του QTc και το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 90% είναι 8,7 ms και 11,3 ms στα άτομα με CYP2B6 *6/*6 γονότυπο μετά από τη χορήγηση 600 mg ημερήσιας δόσης για 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιική δράση *in vitro*

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

Σε μελέτες συνδυασμού για την αξιολόγηση της *in vitro* αντιικής δράσης με τους συνδυασμούς efavirenz και emtricitabine, efavirenz και tenofovir και emtricitabine και tenofovir, παρατηρήθηκαν επιπροσθέτως συνεργικά αντιικά αποτελέσματα.

Αντοχή

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

με την K103N. Η διασταυρούμενη αντοχή στο efavirenz, στο nevirapine και στο delavirdine *in vitro* έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις NNRTIs.

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

Παρατηρήθηκε αντοχή στην emtricitabine ή στο tenofovir *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1, λόγω της ανάπτυξης μιας υποκατάστασης M184V ή M184I στην RT με την emtricitabine ή μιας υποκατάστασης K65R στην RT με το tenofovir. Ιοί ανθεκτικοί στο emtricitabine που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί να επιλεγεί και με το abacavir ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία στις ουσίες αυτές, ως και στη λαμβουδίνη, την emtricitabine και το tenofovir. Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στελέχη του HIV-1 που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη. Τόσο η μετάλλαξη K65R όσο και η M184V/I παραμένουν πλήρως ευαίσθητες στο efavirenz. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην RT του HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία χαμηλού επιπέδου στο abacavir, στην emtricitabine, στο tenofovir και στη λαμβουδίνη. Ασθενείς με HIV-1 που εμφανίζουν τρεις ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν είτε υποκατάσταση M41L είτε L210W στην RT, επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην αγωγή με tenofovir disoproxil.

In vivo αντοχή (πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς)

Σε μια ανοικτή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, στην οποία το efavirenz, η emtricitabine και το tenofovir disoproxil χρησιμοποιήθηκαν ως μεμονωμένα σκευάσματα (ή ως efavirenz και σταθερός συνδυασμός emtricitabine και tenofovir disoproxil από την 96η μέχρι την 144η εβδομάδα) διενεργήθηκε γονοτυπική ανάλυση σε απομονωμένα στελέχη HIV-1 πλάσματος από όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV RNA > 400 αντίγραφα/ml κατά την 144η εβδομάδα ή πρώιμη οριστική παύση του φαρμάκου (βλ. παράγραφο για την *Κλινική εμπειρία*). Από την 144η εβδομάδα:

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

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

	Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil (N=244)	Efavirenz+ lamivudine/ zidovudine (N=243)
Ανάλυση της αντοχής κατά την 144η εβδομάδα	19	31
Υπό αγωγή γονότυποι	19 (100%)	29 (100%)

	Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil (N=244)	Efavirenz+ lamivudine/ zidovudine (N=243)
Αντοχή στο efavirenz ¹	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* τιμή $p < 0,05$, Fisher's Exact Test, το οποίο συγκρίνει την ομάδα efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil με την ομάδα efavirenz + λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη μεταξύ όλων των ασθενών.

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

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

Στην ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης GS-01-934, όπου οι ασθενείς έλαβαν τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε άδειο στομάχι, παρατηρήθηκαν 3 πρόσθετες περιπτώσεις αντοχής. Και οι 3 ασθενείς είχαν λάβει σταθερή δόση συνδυασμού λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης και efavirenz για 144 εβδομάδες και στη συνέχεια άλλαξαν σε συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Δύο ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιολογική απότομη αύξηση ανέπτυξαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στο efavirenz (NNRTI) συμπεριλαμβανομένων των υποκαταστάσεων K103N, V106V/I/M και Y188Y/C στην αναστροφή μεταγραφάση κατά την 240η εβδομάδα (96 εβδομάδες θεραπείας με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) και κατά την 204η εβδομάδα (60 εβδομάδες θεραπείας με συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil). Ένας τρίτος ασθενής είχε προϋπάρχουσες υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή στο efavirenz (NNRTI) και την υποκατάσταση M184V στην αναστροφή μεταγραφάση που σχετίζεται με αντίσταση στην emtricitabine κατά την είσοδο στην εκτεταμένη φάση με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil και παρουσίασε υποβέλτιστη ιολογική ανταπόκριση, και ανέπτυξε τις υποκαταστάσεις K65K/R, S68N και K70K/E σχετιζόμενες με αντοχή σε NRTI κατά την 180η εβδομάδα (36 εβδομάδες θεραπείας με συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil).

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μια ανοικτή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-01-934) πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 ελάμβαναν είτε μία φορά ημερησίως θεραπευτικό σχήμα με efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και efavirenz μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 144 εβδομάδες θεραπείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας στη μελέτη GS-01-934 είχαν την επιλογή να συνεχίσουν σε μια ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε άδειο στομάχι. Δεδομένα είναι διαθέσιμα από 286 ασθενείς που άλλαξαν στον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil: 160 είχαν προηγουμένως λάβει efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil και 126 είχαν προηγουμένως λάβει λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης και efavirenz. Υψηλά ποσοστά ιολογικής καταστολής διατηρήθηκαν από ασθενείς και από τις δύο αρχικές ομάδες θεραπείας, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil στην ανοικτή εκτεταμένη φάση της μελέτης. Μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με τον

συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, οι συγκεντρώσεις πλάσματος HIV-1 RNA παρέμειναν < 50 αντίγραφα/ml στο 82% των ασθενών και < 400 αντίγραφα/ml στο 85% των ασθενών (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (Intention To Treat, ITT), απουσία=αποτυχία).

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

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 εβδομάδων από τη μελέτη AI266073 στην οποία ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil χορηγήθηκε σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή

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

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

M: Απουσία

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

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

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

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

Προηγούμενα συστατικά του συνδυασμού (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) (N=299)	Προηγούμενη αγωγή με βάση NNRTI (N=104)	Προηγούμενη αγωγή με βάση PI (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατική προηγούμενη θεραπεία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιολογική αποτυχία στο αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής ή σε συνδυασμό με άλλες αντιρετροϊκές ουσίες.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες φαρμακοτεχνικές μορφές των efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των efavirenz, emtricitabine και tenofovir disoproxil, χορηγούμενα μεμονωμένα, σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου που περιέχει τον συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο efavirenz 600 mg συν ένα σκληρό καψάκιο emtricitabine 200 mg συν ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο tenofovir disoproxil 245 mg (που ισοδυναμεί με 300 mg tenofovir disoproxil fumarate), συγχρηγούμενα, απεδείχθη μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε νηστικά υγιή άτομα στη μελέτη GS-US-177-0105 (βλ. Πίνακα 6).

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

Παράμετρο	Efavirenz (n=45)			Emtricitabine (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Δοκιμασί α	Αναφορ ά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασί α	Αναφορ ά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασί α	Αναφορ ά	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)

Παράμετρο	Efavirenz (n=45)			Emtricitabine (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)	Δοκιμασία	Αναφορά	GMR (%) (90%CI)
AUC _{0-last} (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73·101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90·101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02·108,32)
AUC _{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63·102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86·101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22·108,23)
T _{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

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

Αναφορά: εφάπαξ δόση δισκίου 600 mg efavirenz, καψακίου 200 mg emtricitabine και δισκίου 245 mg tenofovir disoproxil λαμβανόμενα υπό συνθήκες νηστείας.

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

GMR=geometric least-squares mean ratio (γεωμετρικός μέσος λόγος ελάχιστων τετραγώνων),

CI=confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης).

Απορρόφηση

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του efavirenz στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών και οι συγκεντρώσεις στην κατάσταση ισορροπίας επιτεύχθηκαν σε 6 έως 7 ημέρες. Σε 35 ασθενείς που έπαιρναν 600 mg efavirenz μία φορά την ημέρα, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στην κατάσταση ισορροπίας ήταν 12,9 ± 3,7 μM (29%) [μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (S.D.), (συντελεστής μεταβολής (%CV)], η ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min}) στην κατάσταση ισορροπίας ήταν 5,6 ± 3,2 μM (57%) και η AUC ήταν 184 ± 73 μM·h (40%).

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

Μετά την από στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 245 mg tenofovir disoproxil σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 στην κατάσταση νηστείας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις tenofovir επιτεύχθηκαν εντός μίας ώρας και οι τιμές C_{max} και AUC (μέση τιμή ± S.D.) (%CV) ήταν 296 ± 90 ng/ml (30%) και 2.287 ± 685 ng·h/ml (30%), αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση του tenofovir από το tenofovir disoproxil σε ασθενείς σε νηστεία ήταν περίπου 25%.

Επίδραση της τροφής

Ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει αξιολογηθεί παρουσία τροφής.

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

Ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil συνιστάται για χορήγηση με άδειο στομάχι, δεδομένου ότι η τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο efavirenz και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αναμένεται ότι η έκθεση στο tenofovir (AUC) θα είναι κατά 30% περίπου χαμηλότερη μετά τη χορήγηση του συνδυασμού efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil με άδειο στομάχι σε σύγκριση

με το μεμονωμένο συστατικό tenofovir disoproxil όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.1).

Κατανομή

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

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

Η *in vitro* δέσμευση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ή του ορού είναι < 0,7% και 7,2%, αντιστοίχως, σε εύρος συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής του tenofovir υπολογίστηκε περίπου στα 800 ml/kg. Μετά την από στόματος χορήγηση, το tenofovir κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν δείξει ότι το efavirenz μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα του CYP σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες με συνακόλουθη γλυκουρονιδίωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό του efavirenz και ότι αυτό αναστέλλει τα ισοένζυμα του CYP 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, το efavirenz δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

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

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

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

Αποβολή

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

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

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με efavirenz, emtricitabine ή tenofovir σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir είναι παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα αναφέρουν ότι οι γυναίκες μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στο efavirenz αλλά δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικές στο efavirenz.

Εθνικότητα

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του efavirenz, της emtricitabine και του tenofovir disoproxil μετά από συγχορήγηση των μεμονωμένων φαρμακοτεχνικών μορφών ή ως συνδυασμό efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με νεφρική δυσλειτουργία.

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

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

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

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

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

Ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται αναπροσαρμογή του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της emtricitabine και του tenofovir disoproxil, η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με το δισκίο συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με ηπατική δυσλειτουργία. Ο συνδυασμός efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

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

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Efavirenz

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με το efavirenz δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ κυνομολγών πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε efavirenz για ≥ 1 έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ υποχώρησε με τη διακοπή της δοσολογίας. Έχει παρατηρηθεί σε

αρουραίους ίνωση των χοληφόρων. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε efavirenz για ≥ 1 έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση.

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

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

Emtricitabine

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

Tenofovir disoproxil

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με το tenofovir disoproxil δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της ΟΠ (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου, με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

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

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

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

Συνδυασμός emtricitabine και tenofovir disoproxil

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρηνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Τάλκης

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια
Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 30 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και με θερμική σφράγιση μέσω επαγωγής (με φύλλο αλουμινίου). Η φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος (σε φακελίσκο).

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες:
Εξωτερικό κουτί που περιέχει 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και εξωτερικό κουτί που περιέχει 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Οι φιάλες θα πρέπει να ανοίγονται πιέζοντας το πόμα ασφαλείας για τα παιδιά προς τα κάτω και στρίβοντάς το προς τα αριστερά (αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Μαΐου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και tenofovir disoproxil phosphate που ισοδυναμεί με 245 mg tenofovir disoproxil.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Ημερομηνία ανοίγματος: [εξωτερική συσκευασία μόνο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1210/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1210/002 90 (3x30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, <ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC [εξωτερική συσκευασία μόνο]
SN [εξωτερική συσκευασία μόνο]
NN [εξωτερική συσκευασία μόνο]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva **600 mg/200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Πώς να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και ποια είναι η χρήση του

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει τρεις δραστικές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV):

- Το efavirenz είναι μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)
- Η emtricitabine είναι νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- Το tenofovir είναι νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI).

Καθεμία από αυτές τις δραστικές ουσίες, επίσης γνωστές ως αντιρετροϊκά φάρμακα, λειτουργεί παρεμβαίνοντας σε ένα ένζυμο (ανάστροφη μεταγραφάση) το οποίο είναι ουσιώδες για τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva είναι θεραπεία για τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα και έχουν τη HIV-1 λοίμωξη υπό έλεγχο για τουλάχιστον τρεις μήνες. Οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν παρουσιάσει αποτυχία σε προηγούμενη αγωγή HIV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στο efavirenz, στην emtricitabine, στο tenofovir, στο tenofovir disoproxil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.**

- **εάν έχετε καρδιακή κατάσταση, όπως είναι ένα μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT που σας θέτει σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρών προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (Torsade de Pointes).**
- εάν οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούδες, αδερφοί ή αδελφές) έχει πεθάνει αιφνιδώς λόγω καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών όπως είναι το κάλιο ή το μαγνήσιο στο αίμα σας.
- **εάν παίρνετε πρόσφατα** οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλέπε επίσης «Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva»):
 - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας ή άλλων αλλεργιών)
 - **βεπριδίλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής νόσου)
 - **σιζαπρίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αισθήματος πυρώσεως του στομάχου)
 - **elbasvir/grazoprevir** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
 - **αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ημικρανιών και αθροιστικών πονοκεφάλων)
 - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιούνται για να σας διευκολύνουν να κοιμηθείτε)
 - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη ή κλομιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων διανοητικών καταστάσεων)
 - **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (φυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
 - **βορικοναζόλη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - **φλεκαϊνίνη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού)
 - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
 - **αντιμυκητιασικοί παράγοντες τριαζόλης**
 - **ορισμένοι ανθελονοσιακοί παράγοντες**
 - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή)

Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας. Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες ή να εμποδίσει αυτά τα φάρμακα να ενεργούν κατάλληλα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

- Το φάρμακο αυτό δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, μπορεί να αναπτύσσετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που συσχετίζονται με την HIV λοίμωξη.
- Πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση για όσο διάστημα παίρνετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Ενημερώστε το γιατρό σας:**
 - **αν παίρνετε άλλα φάρμακα** τα οποία περιέχουν efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide ή λαμιβουδίνη ή adefovir dipivoxil. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

- **αν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποια νεφρική νόσο** ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε πρόβλημα με τους νεφρούς σας. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή νεφρική νόσο.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς σας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να αξιολογήσει τη σωστή λειτουργία των νεφρών σας. Ενδέχεται επίσης να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να παρακολουθεί τη λειτουργία των νεφρών σας.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν λαμβάνεται συνήθως με άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν τους νεφρούς σας (βλ. Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Αν παρ' όλα αυτά η χορήγησή του κριθεί απαραίτητη, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση.

- **εάν έχετε καρδιακή διαταραχή, όπως είναι το μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **αν έχετε ιστορικό διανοητικής ασθένειας**, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης ή κατάχρησης ναρκωτικών ουσιών ή αλκοόλ. Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας, αν αισθάνεστε κατάθλιψη, έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή μη φυσιολογικές σκέψεις (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).
- **αν έχετε ιστορικό σπασμών (σπασμών ή επιληπτικών κρίσεων)** ή αν λαμβάνετε αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή, όπως είναι η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη. Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει τα επίπεδα του αντιεπιληπτικού φαρμάκου στο αίμα σας ώστε να διασφαλίσει ότι αυτό δεν επηρεάζεται ενόσω παίρνετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντιεπιληπτικό φάρμακο.
- **αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή ηπατικών προβλημάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία ή μπορεί να σας αλλάξει το φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva** (βλ. παραπάνω στην παράγραφο 2, Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva).

Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας. Το tenofovir disoproxil και η emtricitabine, δύο από τις δραστικές ουσίες στο Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, επιδεικνύουν κάποια δραστηριότητα έναντι του ιού της ηπατίτιδας B, παρ' ότι η emtricitabine δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα B. Τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να επιδεινωθούν μετά την οριστική διακοπή του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ο γιατρός σας μπορεί τότε να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα προκειμένου να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία (βλ. παράγραφο 3, Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva).

- Ανεξάρτητα από ιστορικό ηπατικής νόσου, ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία.

- **αν είστε άνω των 65 ετών.** Έχει μελετηθεί ανεπαρκής αριθμός ασθενών άνω των 65 ετών. Αν είστε άνω των 65 ετών και σας δοθεί συνταγή με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- **Μετά την έναρξη της αγωγής με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, προσέξτε για:**
 - **συμπτώματα ζάλης, δυσκολίας στον ύπνο, υπνηλίας, δυσκολίας στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικών ονείρων.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να πρωτοεμφανιστούν κατά την 1^η ή 2^η ημέρα της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά από τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
 - **οποιαδήποτε συμπτώματα δερματικού εξανθήματος.** Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να προκαλέσει εξανθήματα. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα σοβαρού εξανθήματος με φυσαλίδες ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Εάν έχετε κατά το παρελθόν εμφανίσει εξάνθημα κατά τη διάρκεια λήψης άλλου NNRTI, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εξανθήματος με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
 - **οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

- **προβλήματα οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Προβλήματα οστών (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν λόγω βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Γενικά, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τις επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από οστεοπόρωση. Οι ασθενείς με οστεοπόρωση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα.

Παιδιά και έφηβοι

- **Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους** ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε παιδιά και εφήβους δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Δεν πρέπει να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με ορισμένα φάρμακα. Αυτά παρατίθενται στην ενότητα Μην πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνηθισμένα φάρμακα και ορισμένα φυτικά σκευάσματα (συμπεριλαμβανομένου του St. John's wort), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Επίσης, το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν efavirenz (εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας), emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide ή λαμβουδίνη ή adefovir dipivoxil.

Ενημερώστε το γιατρό σας, αν λαμβάνετε άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη (φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις)
- φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, cidofovir (φάρμακα για ιώσεις)
- αμφοτερικίνη Β, πενταμιδίνη (φάρμακα για μυκητιάσεις)
- ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων)

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φυτικών σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα Ginkgo biloba. Ως αποτέλεσμα, ενδέχεται να επηρεαστούν οι ποσότητες του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακά σας να ενεργούν κατάλληλα ή να επιδεινώσει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα. **Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- **Φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη (κατά της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μαζί με άλλα αντικά φάρμακα που περιέχουν διδανασίνη, ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα της διδανασίνης στο αίμα και να μειώσει τους αριθμούς των κυττάρων CD4. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), που μπορεί ενίοτε να προκαλέσει θάνατο, αναφέρθηκαν σπάνια κατά τη συνδυασμένη λήψη φαρμάκων που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανασίνη. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα σας χορηγήσει φάρμακα που περιέχουν tenofovir και διδανασίνη.
- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την HIV λοίμωξη:** Οι ακόλουθοι αναστολείς πρωτεάσης: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ή ritonavir ενισχυμένο με atazanavir ή saquinavir. Ο γιατρός σας μπορεί να μελετήσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει

κάποιο εναλλακτικό φάρμακο ή να αλλάξει τη δοσολογία των αναστολέων πρωτεάσης. Επίσης, ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε μαγανίρος.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των λιπιδίων του αίματος (που ονομάζονται επίσης στατίνες):** Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να μειώσει το επίπεδο των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα χοληστερόλης σας και θα εξετάσει την πιθανότητα να αλλάξει τη δοσολογία της στατίνης, αν χρειάζεται.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων/σπασμών (αντιεπιληπτικά):** Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των αντιεπιληπτικών στο αίμα σας.
- Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του efavirenz, ενός από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντιεπιληπτικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων,** συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης και του σχετιζόμενου με το AIDS συμπλέγματος του mycobacterium avium: Κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να εξετάσει την πιθανότητα να αλλάξει τη δόση ή να σας χορηγήσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει επιπρόσθετη δόση efavirenz για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιάσεων (αντιμυκητιασικά):** Ιτρακοναζόλη ή ποζακοναζόλη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα ιτρακοναζόλης ή ποζακοναζόλης στο αίμα σας. Μπορεί να χρειασθεί ο γιατρός σας να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντιμυκητιασικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας:** Ατοβακόνη/προγουανίλη ή αρτεμειθέρας/λουμφαντρίνη. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα ατοβακόνης/προγουανίλης ή αρτεμειθέρα/λουμφαντρίνης στο αίμα σας.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (π.χ. Depo-Provera) ή ένα αντισυλληπτικό εμφύτευμα (π.χ. Implanon):** Πρέπει, επιπροσθέτως, να χρησιμοποιείται και μια αξιόπιστη μηχανική μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παράγραφο Κύηση και θηλασμός). Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να κάνει τα ορμονικά αντισυλληπτικά λιγότερο πιθανά να ενεργήσουν. Εγκυμοσύνες προέκυψαν σε γυναίκες που έπαιρναν efavirenz, ένα από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ενώ χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικό εμφύτευμα, παρά το γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με efavirenz μπορεί να προκαλέσει αποτυχία των αντισυλληπτικών.
- **Sertraline,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση του sertraline.
- **Βουπροπιόνη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση της βουπροπιόνης.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται ανταγωνιστές των διαύλων των ασβεστίου):** Όταν αρχίσετε να παίρνετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δοσολογία των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιείται για να αποτρέψει την απόρριψη μοσχεύματος οργάνου (που λέγονται επίσης ανοσοκατασταλτικά)** όπως κυκλοσπορίνη, sirolimus ή tacrolimus. Όταν αρχίσετε ή σταματήσετε να λαμβάνετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού στο πλάσμα και μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του.

- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων στο αίμα): Ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα Ginkgo biloba** (φυτικό σκεύασμα).
- **Μεταμιζόλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού.
- **Πραζικουαντέλη**, φάρμακο για τη θεραπεία ορισμένων παρασιτικών λοιμώξεων.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και για

12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης, ώστε να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος πριν την έναρξη της θεραπείας με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια αξιόπιστη μηχανική μέθοδο αντισύλληψης (για παράδειγμα προφυλακτικό) μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένων των χορηγούμενων από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα εμφυτεύματα, ενέσιμα). Το efavirenz, ένα από τα δραστικά συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, μπορεί να παραμείνει στο αίμα σας για ένα χρονικό διάστημα αφού σταματήσει η αγωγή. Συνεπώς, πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε αντισυλληπτικά μέτρα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες αφού σταματήσετε να λαμβάνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή έχετε την πρόθεση να μείνετε έγκυος.

Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες σε αγέννητα ζώα και σε μωρά γυναικών που έλαβαν θεραπεία με efavirenz κατά την εγκυμοσύνη.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Αν έχετε λάβει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Τόσο ο ιός HIV όσο και τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα και να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στο μωρό σας.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία. Αν επηρεαστείτε, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει νάτριο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ένα δισκίο λαμβανόμενο ημερησίως από το στόμα. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι (αυτό συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα) κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να κάνει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα, ζάλη, υπνηλία) λιγότερο προβληματικές. Καταπιείτε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ολόκληρο με νερό.

Πρέπει να λαμβάνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva κάθε μέρα.

Αν ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσει τη λήψη ενός από τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, μπορεί να σας χορηγηθεί efavirenz, emtricitabine ή/και tenofovir disoproxil μεμονωμένα ή μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης.

Αφαιρώντας το πόμα ασφαλείας για τα παιδιά

Ανοίξτε τις φιάλες πιέζοντας το πόμα ασφαλείας για τα παιδιά προς τα κάτω και στρίβοντάς το προς τα αριστερά (αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva απ' ό,τι πρέπει, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. ενότητα 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε δόση Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva εντός 12 ωρών από την ώρα που συνήθως την παίρνετε πάρτε την όσο το δυνατό γρηγορότερα και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Αν είναι περίπου η ώρα (λιγότερο από 12 ώρες) για την επόμενη δόση, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Αν κάνετε εμετό το δισκίο (εντός 1 ώρας μετά τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva), πρέπει να πάρετε ένα άλλο δισκίο. Μην περιμένετε μέχρι την ώρα της επόμενης δόσης. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο, αν κάνετε εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva χωρίς να μιλήσετε στο γιατρό σας. Η διακοπή του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Σε περίπτωση διακοπής

του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, μιλήστε με το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Σε περίπτωση που παρουσιάζετε προβλήματα ή χρειάζεστε αναπροσαρμογή της δόσης, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει την πιθανότητα να σας χορηγήσει τα συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μεμονωμένα.

Όταν πλησιάζει να τελειώσει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva που έχετε, ζητήστε κι άλλο από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Τότε, η θεραπεία του ιού μπορεί να γίνει πιο δύσκολη.

Αν έχετε τόσο HIV λοίμωξη όσο και ηπατίτιδα Β, είναι πολύ σημαντικό να μη σταματήσετε τη θεραπεία με το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας. Υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες οι εξετάσεις αίματος ή η συμπτωματολογία έδειξαν επιδείνωση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που σταμάτησαν τη λήψη emtricitabine ή tenofovir disoproxil (δύο από τα τρία συστατικά του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Σε περίπτωση διακοπής του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να αρχίσετε εκ νέου τη θεραπεία για την ηπατίτιδα Β. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας για 4 μήνες αφού σταματήσετε τη θεραπεία. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδάς σας, η οποία μπορεί να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα αφού σταματήσετε τη θεραπεία, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

- **Η γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια **σπάνια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς) αλλά σοβαρή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια. Ενδεικτικά συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης:
 - βαθεία και ταχεία αναπνοή
 - αίσθημα κόπωσης
 - ναυτία, έμετος και στομαχικός πόνος.

Αν νομίζετε ότι πάσχετε από γαλακτική οξέωση, ειδοποιήστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε 100 ασθενείς):

- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, βλ. παράγραφο 2)
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού
- επιθετική συμπεριφορά, σκέψεις αυτοκτονίας, μη φυσιολογικές σκέψεις, παράνοια, επηρεασμένη συγκέντρωση, επίδραση στη διάθεση, οπτικές ή ακουστικές εντυπώσεις πραγμάτων που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις), απόπειρες αυτοκτονίας, μεταβολή προσωπικότητας (ψύχωση), κατατονία (κατάσταση στην οποία ο ασθενής καθίσταται ακίνητος και άφωνος για ένα διάστημα)
- πόνος στην κοιλιά (στομάχι) λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- διαταραχές στη μνήμη, σύγχυση, σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), ασυνάρτητη ομιλία, τρόμο (τρέμουλο)
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών), κνησμός ή πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του ήπατος
- βλάβη στα νεφρικά σωληνάκια.

Οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από τις προαναφερόμενες συμπεριλαμβάνουν παραλήρημα (εσφαλμένες πεποιθήσεις), νευρώση. Μερικοί ασθενείς προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα αυτά τείνουν να εμφανίζονται πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό διανοητικής πάθησης. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως το γιατρό σας σχετικά, αν έχετε αυτά τα συμπτώματα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο ήπαρ: εάν έχετε μολυνθεί επίσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ενδέχεται να αντιμετωπίσετε επιδείνωση της ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 3).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

- ηπατική ανεπάρκεια, που μερικές φορές μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος. Τα περισσότερα περιστατικά αφορούσαν ασθενείς που έπασχαν ήδη από ηπατική νόσο, αλλά υπήρξαν και κάποιες αναφορές σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.
- φλεγμονή του νεφρού, συχνοουρία και αίσθημα δίψας
- πόνο στη μέση λόγω νεφρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας. Ο γιατρός σας μπορεί με εξετάσεις αίματος να ελέγξει εάν τα νεφρά σας λειτουργούν κανονικά.
- μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα) η οποία μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- λιπώδες ήπαρ

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε το γιατρό σας.

Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **πολύ συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- ζάλη, πονοκέφαλος, διάρροια, ναυτία, έμετος
- εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων ερυθρών κηλίδων ή στιγμάτων μερικές φορές με δημιουργία φυσαλίδων και οίδημα του δέρματος) που μπορεί να είναι αλλεργικές αντιδράσεις
- αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στο αίμα, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μυϊκό πόνο και μυϊκή αδυναμία

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς):

- αλλεργικές αντιδράσεις
- διαταραχές συντονισμού και ισορροπίας
- αίσθημα ανησυχίας ή κατάθλιψη
- δυσκολία στον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, υπνηλία
- πόνος, στομαχικός πόνος
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα, αίσθημα τυμπανισμού, τυμπανισμός (μετεωρισμός)
- απώλεια όρεξης
- αίσθημα κόπωσης
- κνησμός
- μεταβολές στο χρώμα του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες, αρχίζοντας συχνά στις παλάμες και στα πέλματα των ποδιών

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων σας καθιστά πιο επιρρεπείς στις λοιμώξεις)
- προβλήματα στο πάγκρεας και στο ήπαρ
- αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων (τριγλυκεριδίων), χολερυθρίνης ή σακχάρου στο αίμα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **όχι συχνές** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε 100 ασθενείς):

- μυϊκή βλάβη, μυϊκός πόνος ή μυϊκή αδυναμία
- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- αίσθημα περιστροφής ή κλίσης (ίλιγγος), σφύριγμα, κουδούνισμα ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- θολή όραση
- ρίγη
- διόγκωση των μαστών στους άνδρες
- μειωμένη σεξουαλική ορμή
- έξαψη
- ξηροστομία
- αυξημένη όρεξη

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξήσεις της κρεατινίνης του αίματος
- πρωτεΐνες στα ούρα
- αυξημένη χοληστερόλη του αίματος

Η μυϊκή βλάβη, η μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), ο μυϊκός πόνος, η μυϊκή αδυναμία και οι μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος, μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **σπάνιες** (αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 σε κάθε 1.000 ασθενείς):

- δερματικό εξάνθημα με κνησμό προκαλούμενο από αντίδραση στην έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα. Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- Η δραστικές ουσίες είναι το efavirenz, η emtricitabine και το tenofovir disoproxil. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine και tenofovir disoproxil phosphate που ισοδυναμεί με 245 mg tenofovir disoproxil.
- Τα άλλα συστατικά στο δισκίο είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, νάτριο λαουρυλοθειικό, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, τάλκης.
- Τα άλλα συστατικά στην επικάλυψη με υμένιο του δισκίου είναι πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva είναι ροζ, οβάλ αμφίκurτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Το Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος, η οποία πρέπει να παραμένει στη φιάλη για την προστασία των δισκίων σας). Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται στο ξεχωριστό δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες:

Εξωτερικό κουτί που περιέχει 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και εξωτερικό κουτί που περιέχει 3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

Παρασκευαστής

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Ρουμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας κυκλοφορίας:

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 Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@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: +353 818 882 243
PV-Ireland@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 Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
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

Ísland

Zentiva Denmark ApS
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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.