

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfosfaati ekvivalentses koguses 245 mg tenofoviirdisoproksiiliga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosa ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega ligikaudu 20,0 mm x 10,7 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuste kombinatsioon. See on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse 1. tüübi viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel alates vanusest 18 aastat, kellel on praegu kasutatava kombineeritud retroviirusvastase raviga saavutatud viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml), mis on püsinud üle kolme kuu. Patsientidel ei tohi olla esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist ühegi eelneva retroviirusvastase ravi kasutamisel ning peab olema teada, et neil ei esinenud enne esimese retroviirusvastase raviskeemi alustamist mutatsioonidega viiruse tüvesid, mis on resistentsed ükskõik millise Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva's sisalduva toimeaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tõendus efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasulikkuse kohta põhineb peamiselt 48-nädala andmetel kliinilisest uuringust, kus stabiilse viroloogilise supressiooniga patsientidel vahetati kombineeritud retroviirusvastane ravi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili vastu (vt lõik 5.1). Praegu puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamise kohta varem ravi mittesaanud või eelnevalt palju ravimeid saanud patsientidel.

Puuduvad andmed, mis toetaksid efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamist kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravikogemusega arst.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva annus jääb vahele ja ravimi võtmise tavapärasest ajast on möödunud 12 või vähem tundi, siis patsient peab võtma

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't niipea kui võimalik ning seejärel jätkama järgmise annusega raviskeemis ettenähtud ajal. Juhul kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise tavapärasest ajast on möödunud üle 12 tunni ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu käes, peab patsient jätkama järgmise annusega raviskeemis ettenähtud ajal, ilma et ta võtaks vahelejäädud annust.

Kui patsient oksendab 1 tunni jooksul pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist, tuleb võtta veel üks tablett. Kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist, ei ole vaja teist tabletti võtta.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't soovitatakse manustada tühja kõhuga, sest koos toiduga manustamisel võib suurenedafavirensi süsteemne saadavus, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Et vähendada efavirensist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid närvisüsteemis, soovitatakse ravimit manustada õhtuti enne magamaheitmist (vt lõik 4.8).

Arvatakse, et pärast efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustamist tühja kõhuga on tenofoviiri süsteemne saadavus (AUC) ligikaudu 30% madalam kui üksikkomponendi, tenofoviirdisoproksiili, võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2).

Andmed farmakokineetilise süsteemse saadavuse languse kliinilise mõju kohta puuduvad. Virooloogilise supressiooniga patsientide puhul on selle languse kliiniline tähtsus eeldatavasti väike (vt lõik 5.1).

Kui näidustatud on ravi lõpetamine ühe Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva toimeainega või ühe komponendi annuse muutmine, on saadaval efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparaadid. Palun vt nende ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-ravi lõpetatakse, tuleb arvestada efavirensi pika poolväärtusajaga (vt lõik 5.2) ning tenofoviiri ja emtritsitabiini pika intratsellulaarse poolväärtusajaga. Nende näitajate individuaalse varieeruvuse ja resistentsuse tekkeohtu tõttu tuleb järgida HIV ravijuhiseid, võttes arvesse ka ravi katkestamise põhjust.

#### *Annuse kohandamine*

Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't manustatakse patsientidele kehakaaluga 50 kg või rohkem koos rifampitsiiniga, võib kaaluda efavirensi täiendavat manustamist 200 mg ööpäevas (kokku 800 mg; vt lõik 4.5)

#### Erirühmad

##### *Eakad*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva määramisel eakatele patsientidele peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

##### *Neerukahjustus*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei soovitata mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens (CrCl) < 50 ml/min) patsientidele. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab muutma emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mida ei saa teha kombinatsioontableti kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva farmakokineetikat uuritud. Kergekujulist maksahaigust (Childi-Pugh'-Turcotte'i (CPT) klass A) põdevate patsientide raviks võib kasutada Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tavalist soovitatavat annust (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Patsiente tuleb hoolega jälgida kõrvaltoimete, eriti efavirensiga seotud närvisüsteemi sümptomite suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamine lõpetatakse HIV ja HBV koinfektsiooniga patsientidel, tuleb neid hoolikalt jälgida hepatiidi ägenemise ilmingute suhtes (vt lõik 4.4).

### *Lapsed*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2).

### Manustamisviis

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tabletid tuleb tervelt alla neelata koos veega üks kord ööpäevas.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.  
Raske maksakahjustus (CPT, klass C; vt lõik 5.2).

Manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin).  
Efavirens on konkureeriv tsütokroom P450 (CYP) 3A4 suhtes, mis võib viia metabolismi inhibeerimiseni ja luua tingimused tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks (nt südame rütmihäired, pikenenud sedatsioon ja respiratoorne depressioon) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos elbasviiri/grasopreviiriga elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide eeldatava olulise vähenemise tõttu. See toime on tingitud CYP3A4 või P-gp indutseerimisest efavirensi poolt ning võib viia elbasviiri/grasopreviiri ravitoime kadumiseni (vt lõik 4.5).

Manustamine koos vorikonasooliga. Efavirensi toimel väheneb oluliselt vorikonasooli kontsentratsioon vereplasmas, samal ajal kui vorikonasool põhjustab efavirensi kontsentratsiooni olulist suurenemist vereplasmas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on toimeaineid kindlas annuses sisaldav kombinatsioonpreparaat, mistõttu ei saa efavirensi annust muuta (vt lõik 4.5).

Manustamine koos naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürtil sisaldavate taimsete preparaatidega, sest efavirensi kontsentratsioon vereplasmas võib langeda ja ravimi toime seetõttu nõrgeneda (vt lõik 4.5).

Manustamine patsientidele, kellel on:

- äkksurm perekondlikus anamneesis, kaasasündinud QTc-intervalli pikenedamine elektrokardiogrammis või mis tahes teine kliiniline seisund, mis teadaolevalt pikendab QTc-intervalli;
- varem esinenud sümptomaatilisi südame rütmihäireid või kliiniliselt oluline bradükardia või südame paispuudulikkus, millega kaasnes vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus;
- rasked elektrolüütide tasakaalu häired, nt hüpokaleemia või hüpomagneseemia.

Samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (proarütmikumid). Sellised ravimid on muuhulgas:

- IA ja III klassi antiarütmikumid;
- neuroleptikumid, antidepressandid;
- teatavad antibiootikumid, sealhulgas mõningad järgmistesse ravimirühmadesse kuuluvad ravimid: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained;
- teatavad mittesedatiivsed antihistamiinsed ained (terfenadiin, astemisool);
- tsisapriid;
- flekainiid;
- teatavad malaariaravimid;
- metadoon (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Manustamine koos teiste ravimitega

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on toimeaineid kindlas annuses sisaldav kombinatsioonpreparaat, mistõttu ei tohi seda manustada samaaegselt ühegi ravimiga, mis sisaldab

samasid toimeineid – emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega, välja arvatud juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Sarnasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini (vt lõik 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamine koos sofosbuvüüri/velpatasvüüri või sofosbuvüüri/velpatasvüüri/voksilaprevüüriiga ei ole soovitatav, sest koos efavirensiga manustamisel velpatasvüüri ja voksilaprevüüri kontsentratsioon vereplasmas eeldatavasti langeb, mis omakorda viib sofosbuvüüri/velpatasvüüri või sofosbuvüüri/velpatasvüüri/voksilaprevüüri terapeutilise efekti vähenemiseni (vt lõik 4.5).

Puuduvad andmed Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ohutuse ja efektiivsuse kohta kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Üleminek PI-põhiselt retroviirusvastaselt raviskeemilt

Praegu olemasolevad andmed osutavad suundumusele, et proteaasi inhibiitorit sisaldava (PI-põhise) raviskeemi asendamisel efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga võib viia ravivastuse nõrgenemiseni (vt lõik 5.1). Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida viiruskoopiate arvu suurenemise ja kõrvaltoimete suhtes, sest efavirensi ja proteaasi inhibiitorite ohutusprofiilid erinevad.

#### Oportunistlikud infektsioonid

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ravitavatel või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused, mistõttu nad peavad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

#### HIV ülekandumine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistelev.

#### Toidu mõju

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga manustamisel koos toiduga võib suurened efavirensi süsteemne saadavus (vt lõik 5.2), mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.8). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't soovatakse võtta tühja kõhuga, eelistatavalt magamamineku ajal.

#### Maksahaigus

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetika, ohutus ja efektiivsus olulise kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3) ja seda ei soovitata kasutada mõõduka maksakahjustusega patsientidel ebapiisavate andmete tõttu (vt lõik 5.2). Efavirens metaboliseerub peamiselt CYP-süsteemi vahendusel, mistõttu peab olema ettevaatlik Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamisel kerge maksakahjustusega patsientidele. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida efavirensi kõrvaltoimete, eriti närvisüsteemi sümptomite suhtes. Maksahaiguse hindamiseks tuleb regulaarselt teha laboratoorseid uuringuid (vt lõik 4.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel on retroviirusvastase kombineeritud ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) ajal sagedamini maksatalitluse häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui on tõendid maksahaiguse ägenemise kohta nähte või transaminaaside aktiivsuse seerumis on püsivalt suurenenud enam kui 5 korda üle normivahemiku ülempiiri, peab kaaluma efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ravi jätkamisest saadavat kasu ja märkimisväärse maksakahjustuse võimalikku riski. Nendel patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, keda ravitakse teiste hepatotoksiliste ravimitega, soovitatakse jälgida ka maksaensüümide aktiivsust.

#### *Maksanähud*

Turuletulekujärgsed teated maksapuudulikkuse kohta, mis on tekkinud ka eelneva maksahaigusega või teadaolevate ohuteguriteta patsientidel (vt lõik 4.8). maksaensüümide monitoorimist peab kaaluma kõigil patsientidel, sõltumata eelnevast maksa talitlushäirest või teistest ohuteguritest.

#### *Kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga HIV patsiendid*

CART-i saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga (HBV) patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks järgima ajakohaseid HIV-ravi juhendeid.

Samaaegse B- või C-hepatiidi viiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kroonilise HBV-infektsiooni ravis ei ole efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud. Farmakodünaamilistes uuringutes on näidatud, et emtritsitabiin ja tenofoviir eraldi ning kombinatsioonis omavad HBV vastast toimet (vt lõik 5.1). Piiratud kliiniline kogemus osutab, et emtritsitabiinil ja tenofoviirdisoproksiilil on HBV vastane toime, kui seda kasutatakse retroviirusvastases kombinatsioonravis HIV-infektsiooni kontrollimiseks. Ravi katkestamine efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga võib HIV-i ja HBV-ga koinfektsiooniga patsientidel põhjustada hepatiidi ägenemist. Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsientidel tuleb ravi katkestamisel efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt neli kuud pärast ravi lõpetamist efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga. Vajadusel võib taasalustada B-hepatiidi vastast ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel pole ravi katkestamine soovitatav, sest ravijärgne hepatiidi ägenemine võib viia maksapuudulikkuseni.

#### QTc-intervalli pikenemine

Efavirensi kasutamisel on täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Patsientidel, kellel on suurem risk pöörduvate tippude tahhükardia (*torsade de pointes*) tekkeks või kes manustavad samaaegselt ravimeid, millega kaasneb teadaolevalt pöörduvate tippude tahhükardia risk, tuleb kaaluda alternatiivset ravi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'le.

#### Psühhiaatrilised sümptomid

Efavirensiga ravitud patsientidel on teatatud psüühikahäiretest. Eelneva psüühikahäirete anamneesiga patsientidel on raskete psüühikahäirete tõenäosus suurem. Eeskätt raske depressioon oli sagedasem depressiooni anamneesiga patsientidel. Turuletulekujärgselt on üksikjuhtudel teatatud raskest depressioonist, surmast suitsiidi läbi, luulumõtete tekkest, psühhositaolisest käitumisest ja katatooniast. Patsientidele tuleb anda nõu, et nad võtaksid kohe ühendust arstiga, kui neil tekivad raske depressiooni, psühhosiooni või suitsidaalse käitumise sümptomid. Arst saab hinnata sümptomite seost efavirensi kasutamisega ning otsustab, kas ravi jätkamisega seotud risk ületab ravist saadava kasu (vt lõik 4.8).

### Närvisüsteemi sümptomid

Patsientidel, kellele manustati kliinilistes uuringutes 600 mg efavirensi ööpäevas, teatati sageli muuhulgas järgnevatest kõrvaltoimetest: pööritustunne, unetus, unisus, keskendumishäired ning ebatavalised unenäod. Pööritustunnet täheldati ka emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes. Peavalu on kirjeldatud emtritsitabiini kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Efavirensiga seotud närvisüsteemi sümptomid algavad tavaliselt esimesel või teisel ravipäeval ning mööduvad tavaliselt 2...4 nädala pärast. Patsiente tuleb teavitada, et need sageli esinevad sümptomid mööduvad tõenäoliselt ravi jätkudes ning nendele ei järgne harvem esinevaid psühhiaatrilisi sümptomeid.

### Krambihood

Efavirensiga ravitavatel patsientidel on täheldatud krampe, tavaliselt eelneva krambihoogude anamneesiga patsientidel. Patsientidel, kes saavad samaaegset krambivastast ravi peamiselt maksas metaboliseeruvate preparaatidega, nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal, võib olla vaja perioodiliselt jälgida ravimite kontsentratsioon vereplasmas. Ravimi koostimete uuringus vähenes karbamasepiini kontsentratsioon vereplasmas manustamisel koos efavirensiga (vt lõik 4.5). Krambihoogude anamneesiga patsientide puhul peab olema ettevaatlik.

### Neerukahjustus

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min). Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab kohandama emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili annust, mida ei saa teha kombinatsioontableti kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on äsja saanud ravi nefrotoksiliste ravimitega. Kui efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamine koos nefrotoksiliste ravimitega (nt aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir, interleukiin-2) on vältimatu, tuleb neerutalitlust kontrollida kord nädalas (vt lõik 4.5).

Tenofoviirdisoproksiiliga ravitavatel neerutalitluse häire ohuteguritega patsientidel on pärast ravi alustamist mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) suures annustes või mitme ravimiga teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't manustatakse koos MSPVA-dega, tuleb neerutalitlust adekvaatselt jälgida.

Kliinilises praktikas on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkust, neerutalitluse häireid, kreatiniini kontsentratsiooni tõusu, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (sh Fanconi sündroom; vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada kreatiniini kliirens ja kontrollida neerutalitlust (kreatiniini kliirens ja seerumi fosfaadisaldus) kahe kuni nelja ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel neeruhaiguse ohuteguritega patsientidel. Neerutalitluse häire anamneesi või tekkeohuga patsientidel on nõutav kontrollida neerutalitlust sagedamini.

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb <50 ml/min ükskõik mis patsiendil, kes saab ravi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga, tuleb neerutalitlust uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, k.a määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on kombinatsioonpreparaat ning selle üksikkomponentide manustamisintervalli ei ole võimalik muuta, mistõttu tuleb patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <50 ml/min või seerumi fosfaadisaldus <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) katkestada ravi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga. Ravi katkestamise vajadust Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga tuleb kaaluda ka neerutalitluse progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata. Kui on näidustatud ravi lõpetamine ühe Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva toimeainega või ühe komponendi annuse muutmine, on saadaval efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi ravimpreparaadid.

### Mõju luustikule

144 nädalat kestnud kontrollrühmaga kliinilises uuringus (GS-99-903), mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mittesaanud patsientidel, täheldati mõlemas ravigrupis luu mineraalse tiheduse (LMT) vähest langust reieluukaela piirkonnas ja lülisambas. Lülisamba LMT langus ja luu biomarkerite muutused olid võrreldes algväärtusega 144. nädalal oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravigrupis. Reieluukaela piirkonna LMT langus oli kuni 96 nädalani selles grupis oluliselt suurem. Siiski ei täheldatud selles uuringus 144 nädala jooksul luumurdude suurenenud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta.

Muudes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat luu mineraalse tiheduse vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga, osteoporoosiga patsientidel kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustused nagu osteomalaatsia, mis võib avalduda püsiva või süveneva luuvaluna ja mis võib harva kaasa aidata luumurdudele, võib olla seotud tenofoviirdisoproksiili poolt indutseeritud proksimaalse neeru tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Samuti võib tenofoviirdisoproksiil põhjustada LMT vähenemist.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

### Nahareaktsioonid

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva üksikomponentide kasutamisel on teatatud kergest kuni mõõdukast nahalööbest. Efavirensiga seotud lööbe taandub tavaliselt ravi ajal. Sobivad antihistamiinikumid ja/või glükokortikosteroidid võivad parandada ravimi talutavust ja kiirendada lööbe kadumist. Vähem kui 1% efavirensiga ravitud patsientidest on teatatud raskest lööbest koos villide, leemetava ketenduse ja haavanditega (vt lõik 4.8). Multiformse erüteemi ja Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli ligikaudu 0,1%. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamine tuleb lõpetada raske lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskestaa haaratus või palavik. Andmeid efavirensiga ravitud patsientide kohta, kes katkestasid muude NNRTI klassi kuuluvate retroviirusvastaste ravimite kasutamise, on piiratud. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei soovitata patsientidele, kellel on tekkinud NNRTI võtmise ajal eluohtlik nahareaktsioon (nt Stevensi-Johnsoni sündroom).

### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse tõus. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast in utero kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid võivad erineval määral mõjutada mitokondrite talitlust, mis on kõige rohkem väljendunud stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.



### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Kõiki põletiknähte peab hindama ja vajadusel alustama ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmab kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarbimist, rasket immunosupressiooni ja kõrget kehamassi indeksit), on teatatud osteonekroosi juhtudest, eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist CART-i saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil on liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

### Muteerunud HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamist peab vältima patsientidel, kelle HIV-1 viirusel on K65R, M184V/I või K103N mutatsioon (vt lõigud 4.1 ja 5.1).

### Eakad

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamist patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole uuritud. Eakatel patsientidel maksa- või neerutalitluse langus tõenäolisem ja seepärast peab eakate patsientide ravimisel Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

### Abiained

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, mistõttu võivad Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga seoses tekkida samad koostoimed, mis on kindlaks tehtud nende üksikute toimeainete puhul. Koostoimete uuringud nende toimeainetega on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on toimeaineid kindlas annuses sisaldav kombinatsioonpreparaat, mistõttu ei tohi seda manustada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad samasid toimeaineid – emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võib manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega ainult sel juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Sarnasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, nt lamivudiini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Efavirens on *in vivo* CYP3A4, CYP2B6 ja UGT1A1 indutseerija. Nende ensüümide substraatideks olevate ühendite kontsentratsioon vereplasmas võivad koosmanustamisel efavirensiga väheneda. Efavirens võib olla CYP2C19 ja CYP2C9 indutseerija; kuid *in vitro* on täheldatud ka inhibeerimist ja nende ensüümide substraatidega koosmanustamise summaarne toime ei ole teada (vt lõik 5.2).

Efavirensi süsteemne saadavus võib suureneda koosmanustamisel CYP3A4 või CYP2B6 aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt ritonaviir) või toiduga (nt greibimahлага). Neid ensüüme indutseerivad ühendid või taimsed preparaadid (nt hõlmikpuu ekstrakt ja liht-naistepuna) võivad vähendada efavirensi kontsentratsiooni vereplasmas. Kasutamine koos liht-naistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Efavirensi samaaegne manustamine koos metamisooliga, mis on metaboliseerivate ensüümide, sealhulgas CYP2B6 ja CYP3A4 indutseerija, võib põhjustada efavirensi plasmakontsentratsiooni vähenemist koos kliinilise efektiivsuse vähenemisega. Seetõttu tuleb metamisooli ja efavirensi samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik; kliinilist vastust ja / või ravimi taset tuleb vastavalt vajadusele jälgida.

Farmakokineetiliste koostoimete uuringutes *in vitro* ja kliinilistes katsetes on näidatud, et võimalus CYP vahendatud koostoimeteks emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ning teiste ravimite vahel on väike.

#### Mõju kannabinooidide uuringule

Efavirens ei seonu kannabinooidide retseptoritega. Mõnede sõeluuringute puhul on teatatud valepositiivsetest tulemustest kannabinooidide määramisel uriinis nii nakatumata kui HIV-nakkusega isikutel, kellele manustati efavirensi. Sellistel juhtudel on soovitatav teha kinnitavad uuringud spetsiifilisema meetodiga, näiteks gaaskromatograafia/mass-spektrometriaga.

#### Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi manustada samaaegselt terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin), sest nende ravimite metabolismi inhibeerimine võib esile kutsuda raskeid, eluohtlikke kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3).

#### *Elbasviir/grasopreviir*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

#### *Vorikonasool*

Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste koosmanustamine on vastunäidustatud. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on toimeaineid kindlas annuses annustes sisaldav kombinatsioonpreparaat, mistõttu ei saa efavirensi annust muuta ning sellepärast ei tohi vorikonasooli ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't koos manustada (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

#### *Naistepuna ürt (Hypericum perforatum)*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja naistepuna ürdi või naistepuna ürtil sisalduvate taimsete preparaatide samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Naistepuna ürtil samaaegsel kasutamisel võib efavirensi kontsentratsioon vereplasmas väheneda. See on tingitud ravimeid metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude induktsioonist naistepuna toimel. Efavirensi tase või suurenedu naistepuna ürtil kasutamise lõpetamisel. Naistepuna ürtil indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

#### *QT-intervalli pikendavad ravimid.*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on vastunäidustatud samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli ja võivad põhjustada pöörduvate tippude tahhükardiat, nt IA ja III rühma antiarütmikumid, neuroleptikumid ja antidepressandid, teatavad antibiootikumid, k.a mõned ravimid, mis kuuluvad makroliidide, fluorokinoloonide, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastaste ainete ravimrühmadesse, teatavad mittesedatiivsed antihistamiinsed ained (terfenadiin, astemisool), tsisapriid, flekainiid, teatavad malaariaravimid ja metadoon (vt lõik 4.3).

### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

#### *Atasanaviir/ritonaviir.*

Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust atasanaviiri/ritonaviiri kasutamiseks kombinatsioonis efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Seetõttu ei ole atasanaviiri/ritonaviiri ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samaaegne manustamine soovitatav (vt tabel 1).

#### *Didanosiin*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt tabel 1).

#### *Sofosbuviiir/velpatasviir ja sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 1).

#### *Neerude kaudu erituvad ravimid*

Emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad neerude kaudu, mistõttu võib Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamisel koos neerutalitlust vähendavate või aktiivse tubulaarsekretsiooni pärast konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suureneada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt manustatud ravimite kontsentratsioon seerumis.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on äsja saanud ravi nefrotoksiliste ravimitega. Mõned näited on muuhulgas aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (vt lõik 4.4).

#### *Prasikvanteel*

Prasikvanteeli samaaegne kasutamine efavirensiga ei ole soovitatav prasikvanteeli sisalduse olulise vähenemise tõttu plasmas, sest efavirens kiirendab metabolismi maksas ja esineb ravi ebaõnnestumise risk. Kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, tuleb kaaluda prasikvanteeli annuse suurendamist.

### Teised koostoimed

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva või selle toimeaine(te) koostoimed teiste ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”). Võimalusel on sulgudes toodud 90% usaldusvahemikud.

**Tabel 1. Koostoimed Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva või selle üksikute toimeainete ja teiste ravimite vahel**

| <b>Ravim terapeutilise kategooria järgi</b> | <b>Toime ravimi sisaldusele AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)</b> | <b>Soovitus Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva’ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)</b> |
|---|---|---|
| <b><i>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</i></b>  |   |   |
| <b>HI-viiruse vastased ravimid</b>          |   |   |
| <b>Proteaasi inhibiitorid</b>               |   |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|---|--|--|
| <p>Atasnaviir/ritonaviir/<br/>tenofoviirdisoproksiil<br/>(300 mg üks kord<br/>ööpäevas/100 mg üks kord<br/>ööpäevas/300 mg üks kord<br/>ööpäevas)</p>   | <p>Atasnaviir:<br/>AUC: ↓ 25% (↓ 42...↓ 3)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 50...↑ 5)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 26% (↓ 46...↑ 10)</p> <p>Atasnaviiri/ritonaviiri manustamisel koos tenofoviiriga suurenes tenofoviiri süsteemne saadavus. Tenofoviiri suurema kontsentratsiooniga võivad kaasneda tenofoviiriga seotud kõrvaltoimed, sh neerutalitluse häired.</p>   | <p>Atasnaviiri/ritonaviiri ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva koosmanustamist ei soovitata.</p>   |
| <p>Atasnaviir/ritonaviir/<br/>efavirens<br/>(400 mg üks kord ööpäevas/<br/>100 mg üks kord ööpäevas/<br/>600 mg üks kord ööpäevas,<br/>kõiki võtta koos toiduga)</p> <p>Atasnaviir/ritonaviir/<br/>efavirens<br/>(400 mg üks kord ööpäevas/<br/>200 mg üks kord ööpäevas/<br/>600 mg üks kord ööpäevas,<br/>kõiki võtta koos toiduga)</p> | <p>Atasnaviir (pm):<br/>AUC: ↔* (↓ 9%...↑ 10%)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 17%* (↑ 8...↑ 27)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 42%* (↓ 31...↓ 51)</p> <p>Atasnaviir (pm):<br/>AUC: ↔*/** (↓ 10%...↑ 26%)<br/>C<sub>max</sub>: ↔*/** (↓ 5%...↑ 26%)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 12%*/** (↓ 16...↑ 49)<br/>(CYP3A4 induktsioon).<br/>* Võrreldes atasnaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas öhtul ilma efavirensita. Atasnaviiri C<sub>min</sub> tõus võib negatiivselt mõjutada atasnaviiri efektiivsust.<br/>** põhineb varasemal võrdlusel.</p> <p>Efavirensi manustamine koos atasnaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav.</p> |  |
| <p>Atasnaviir/ritonaviir/<br/>emtritsitabiin</p>  | <p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p>   |  |
| <p>Darunaviir/ritonaviir/<br/>efavirens<br/>(300 mg kaks korda<br/>ööpäevas*/<br/>100 mg kaks korda ööpäevas/<br/>600 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>*väiksem kui soovitatud annus; soovitatavate annustega eeldatakse sarnaseid tulemusi</p>   | <p>Darunaviir:<br/>AUC: ↓ 13%<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 31%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 15%<br/>(CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↑ 21%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 17%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 15%<br/>(CYP3A4 inhibeerimine)</p>  | <p>Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos darunaviiri/ritonaviiriga 800/100 mg üks kord ööpäevas võib darunaviiri C<sub>min</sub> muutuda suboptimaalseks.<br/>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamisel koos darunaviiri/ritonaviiriga tuleb</p> |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|--|--|--|
| <p>Darunaviir/ritonaviir/<br/>tenofoviirdisoproksiil<br/>(300 mg kaks korda<br/>ööpäevas*/<br/>100 mg kaks korda ööpäevas/<br/>245 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>* väiksem kui soovitatud annus</p> | <p>Darunaviir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 22%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 37%</p>   | <p>darunaviiri/ritonaviiri manustada 600/100 mg kaks korda ööpäevas.<br/>Darunaviiri/ritonaviiri kasutamisel kombinatsioonis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga peab olema ettevaatlik. Vt allpool ritonaviiri rida.</p>  |
| <p>Darunaviir/ritonaviir/<br/>emtritsitabiin</p>   | <p>Koostoimet ei ole uuritud. Erinevate eliminatsiooniradade tõttu koostoimet ei eeldata.</p>  | <p>Näidustatud võib olla neerutalitluse jälgimine – eriti patsientidel, kellel on eelnev süsteemne või neeruhaigus või nefrotoksilisi ravimeid manustavate patsientide puhul.</p>  |
| <p>Fosamprenaviir/ritonaviir/<br/>efavirens<br/>(700 mg kaks korda<br/>ööpäevas/<br/>100 mg kaks korda ööpäevas/<br/>600 mg üks kord ööpäevas)</p>   | <p>Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.</p>   | <p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ja fosamprenaviiri/ritonaviiri võib koos manustada ilma annust kohandamata. Vt ritonaviiri rida allpool.</p>   |
| <p>Fosamprenaviir/ritonaviir/<br/>emtritsitabiin</p>   | <p>Koostoimet ei ole uuritud.</p>  |  |
| <p>Fosamprenaviir/ritonaviir/<br/>tenofoviirdisoproksiil</p>   | <p>Koostoimet ei ole uuritud.</p>  |  |
| <p>Indinaviir/efavirens<br/>(800 mg iga 8 tunni järel/<br/>200 mg üks kord ööpäevas)</p>   | <p>Efavirens:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Indinaviir:<br/>AUC: ↓ 31% (↓ 8 kuni ↓ 47)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 40%</p> <p>Sarnast indinaviiri süsteemse saadavuse vähenemist täheldati, kui indinaviir 1000 mg iga 8 tunni järel manustati koos efavirens 600 mg üks kord ööpäevas (CYP3A4 indutseerimine)<br/>Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga, vt lõik ritonaviiri kohta allpool.</p> | <p>Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust indinaviiri kasutamisel koos efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga. Kuigi indinaviiri kontsentratsiooni languse kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud, tuleb täheldatud farmakokineetilise koostoime ulatust arvesse võtta raviskeemi valikul, mis sisaldab nii efavirensi (Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva komponent) kui indinaviiri.</p> |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|---|--|---|
| Indinaviir/emtritsitabiin<br>(800 mg iga 8 tunni järel/<br>200 mg üks kord ööpäevas)  | Indinaviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Emtritsitabiin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |
| Indinaviir/<br>tenofoviirdisoproksiil<br>(800 mg iga 8 tunni järel/<br>245 mg üks kord ööpäevas)  | Indinaviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofoviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |
| Lopinaviir/ritonaviir/<br>tenofoviirdisoproksiil<br>(400 mg kaks korda<br>ööpäevas/<br>100 mg kaks korda ööpäevas/<br>245 mg üks kord ööpäevas) | Lopinaviir/ritonaviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofoviir:<br>AUC: ↑ 32% (↑ 25...↑ 38)<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37...↑ 66)<br><br>Suuremad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete, sh neerutalitluse häirete sagenemist. | Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust lopinaviiri/ritonaviiri kasutamiseks koos efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga. Lopinaviiri/ritonaviiri manustamist koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ei soovitata. |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|--|---|
| <p>Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri tabletid/efavirens (400/100 mg kaks korda ööpäevas/<br/>600 mg üks kord ööpäevas) (500/125 mg kaks korda ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Lopinaviiri süsteemse saadavuse oluline vähenemine, mistõttu on vajalik lopinaviiri/ritonaviiri annuse korrigeerimine.</p> <p>Kasutamisel kombinatsioonis efavirensi ja kahe NRTI-ga saavutati 533/133 mg lopinaviiri/ritonaviiri (pehmekapslite) kaks korda ööpäevas manustamisel sarnased lopinaviiri kontsentratsioonid vereplasmas nagu lopinaviiri/ritonaviiri (pehmekapslite) 400/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel ilma efavirensita (varasemad andmed).</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsioonid: ↓ 30%...40%</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsioonid: sarnaselt lopinaviirile/ritonaviirile 400/100 mg kaks korda ööpäevas ilma efavirensita. Lopinaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine on vajalik, kui manustatakse koos efavirensiga. Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga, vt lõik ritonaviiri kohta allpool.</p> |   |
| Lopinaviir/ritonaviir/<br>emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi                                       | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|--|--|---|
| Ritonaviir/efavirens (500 mg kaks korda ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas) | <p>Ritonaviir:<br/> Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33)<br/> Õhtune AUC: ↔<br/> Hommikune C<sub>max</sub>: ↑ 24% (↑ 12...↑ 38)<br/> Õhtune C<sub>max</sub>: ↔<br/> Hommikune C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 9...↑ 86)<br/> Õhtune C<sub>min</sub>: ↑ 24% (↑ 3...↑ 50)</p> <p>Efavirens:<br/> AUC: ↑ 21% (↑ 10...↑ 34)<br/> C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4...↑ 26)<br/> C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7...↑ 46)<br/> (CYP-vahendatud oksüdatiivse metabolismi inhibeerimine)</p> <p>Kui efavirensi manustati koos ritonaviiriga annuses 500 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas, ei olnud see kombinatsioon hästi talutav (tekkisid nt pööratud iiveldus, paresteesia ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine). Puuduvad piisavad andmed efavirensi talutavuse kohta koos väikeses annuses ritonaviiriga (100 mg üks või kaks korda ööpäevas).</p> | 600 mg ritonaviiri annuste manustamist koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ei soovitata. Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutatakse koos väikese annuse ritonaviiriga, tuleb arvesse võtta efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise võimalust võimaliku farmakodünaamilise koostoime tagajärjel. |
| Ritonaviir/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Sakvinaaviir/ritonaviir/efavirens  | Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga, vt lõik ritonaviiri kohta eespool.   | Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust sakvinaaviiri/ritonaviiri kasutamiseks koos efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga.  |
| Sakvinaaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil                             | Tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos ritonaviiriga potentsioneeritud sakvinaaviiriga ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.   | Sakvinaaviir/ritonaviiri kasutamine koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga  |



| <b>Ravim terapeutilise kategooria järgi</b>   | <b>Toime ravimi sisaldusele AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)</b>   | <b>Soovitus<br/>Efavirenz/Emtricitabine/<br/>Tenofovir disoproxil<br/>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)</b> |
|---|---|---|
| Sakvinaaviir/ritonaviir/<br>emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.   | ei ole soovitatav.<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamine kombinatsioonis sakvinaaviiri kui ainsa proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.        |
| <b>CCR5 antagonist</b>  |   |   |
| Maravirok/efavirens<br>(100 mg kaks korda<br>ööpäevas/600 mg üks kord<br>ööpäevas)                  | Maravirok:<br>AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 kuni ↓ 51)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 kuni ↓ 62)<br><br>Efavirensi kontsentratsioone ei ole mõõdetud, toimet ei eeldata.                                | Vt maravirok'i sisaldava ravimi omaduste kokkuvõtet.  |
| Maravirok/<br>tenofoviirdisoproksiil<br>(300 mg kaks korda<br>ööpäevas/245 mg üks kord<br>ööpäevas) | Maravirok:<br>AUC <sub>12h</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofoviiri kontsentratsioone ei ole mõõdetud, toimet ei eeldata.   |   |
| Maravirok/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| <b>Integraasi ahela ülekande inhibiitor</b>   |   |   |
| Raltegraviir/efavirens<br>(400 mg ühekordne annus /-)   | Raltegraviir:<br>AUC: ↓ 36%<br>C <sub>12h</sub> : ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 induksioon)   | Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Zentiva't ja raltegraviiri võib koos manustada ilma annust kohandamata.  |
| Raltegraviiri/<br>tenofoviirdisoproksiil<br>(400 mg kaks korda<br>ööpäevas/-)                       | Raltegraviir:<br>AUC: ↑ 49%<br>C <sub>12h</sub> : ↑ 3%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 64%<br>(koostoime mehhanism teadmata)<br><br>Tenofoviir:<br>AUC: ↓ 10%<br>C <sub>12h</sub> : ↓ 13%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23% |   |
| Raltegraviir/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>NRTId ja NNRTId</b>               |  |  |
| NRTId/efavirens                      | Spetsiifilisi koostoimete uuringuid efavirensi ja NRTIdega peale lamivudiini, sidovudiini ja tenofoviirdisoproksiili ei ole tehtud. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole leitud ja ei oodata, sest NRTId metaboliseeruvad erineval viisil kui efavirens ning ei konkureeri tõenäoliselt samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniradade pärast. | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva komponendi, emtritsitabiini, ja lamivudiini sarnasuse tõttu ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva't manustada samaaegselt lamivudiiniga (vt lõik 4.4).   |
| NNRTId/efavirens                     | Koostoimeid ei ole uuritud.  | Kahe NNRTI kasutamine ei osutunud efektiivsuse ja ohutuse seisukohalt kasulikuks, mistõttu ei soovitata Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva ja mõne teise NNRTI koosmanustamist.   |
| Didanosiin/ tenofoviirdisoproksiil   | Tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos didanosiiniga suureneb didanosiooni süsteemne saadavus 40%...60%.  | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib   |
| Didanosiin/efavirens                 | Koostoimeid ei ole uuritud   | suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koos manustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4-rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel |
| Didanosiin/emtritsitabiin            | Koostoimeid ei ole uuritud   | tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud virooloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi      | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)   | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|---|---|---|
| <b>C-hepatiidi viiruse vastased ained</b> |   |   |
| Elbasviir/grasopreviir + efavirens        | <p>Elbasviir:<br/>AUC: ↓ 54%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 45%<br/>(CYP3A4 või P-gp indutseerimine – toime elbasviirile)</p> <p>Grasopreviir:<br/>AUC: ↓ 83%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 87%<br/>(CYP3A4 või P-gp indutseerimine – toime grasopreviirile)</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda virooloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile. See kadu on tingitud elbasviiri/grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest, mille põhjustab CYP3A4 või P-gp induksioon. Vt rohkem teavet elbasviiri/grasopreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.                                   |
| Glekapreviir/pibrentasviir/efavirens      | <i>Oodatav:</i><br>glekapreviir: ↓<br>pibrentasviir: ↓  | Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamisel koos efavirensiga, mis on ravimi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva üks komponent, võivad glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonid oluliselt väheneda, mis põhjustab ravitoime vähenemist. Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamine koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ei ole soovitatav. Täpsema teabe saamiseks tutvuge glekapreviiri/pibrentasviiri ravimiinfot. |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|---|--|--|
| Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg üks kord ööpäevas) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg üks kord ööpäevas) | <p>Ledipasviir:<br/>AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310071:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir:<br/>AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)</p> | Annuse kohandamist ei soovitata. Tenofoviiri süsteemse saadavuse suurenemine võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, k.a neerukahjustusi. Neerutalitlust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|---|--|---|
| Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg üks kord ööpäevas) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg üks kord ööpäevas)                   | <p>Sofosbuviiir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67)</p> <p>GS-3310071:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir:<br/>AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48)</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir:<br/>AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 kuni ↑ 143)</p> | Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga võib vähendada velpatasviiri ja voksilapreviiri plasmakontsentratsioone. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). |
| Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg 1 kord ööpäevas) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg 1 kord ööpäevas) | <p>Koostoimet on uuritud ainult sofosbuviiiri/velpatasviiriga.</p> <p><i>Eeldatav:</i><br/>voksilapreviir: ↓</p>   |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|--|--|---|
| Sofosbuviir (400 mg 1 kord ööpäevas) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg 1 kord ööpäevas) | <p>Sofosbuviir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16)</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45)<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>   | Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võib manustada koos sofosbuviiriga annust kohandamata.   |
| <b>Antibiootikumid</b>   |  |   |
| Klaritromütsiin/efavirens (500 mg kaks korda ööpäevas/400 mg üks kord ööpäevas)  | <p>Klaritromütsiin:<br/>AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15...↓ 35)</p> <p>Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit:<br/>AUC: ↑ 34% (↑ 18...↑ 53)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32...↑ 69)</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3...↑ 19)<br/>(CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>46% nakkuseta vabatahtlikest, kellele manustati efavirensi ja klaritromütsiini, tekkis nahalööve.</p> | Klaritromütsiini vereplasma kontsentratsiooni muutuste kliiniline tähtsus on teadmata. Kaaluda võib alternatiivsete ravimite (nt azitromütsiini) kasutamist. Teiste makroliid-antibiootikumide (nt erütromütsiini) kasutamist koos efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. |
| Klaritromütsiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Klaritromütsiin/tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)   | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|---|---|--|
| <b>Mükobakterite vastased ravimid</b>   |   |  |
| Rifabutiin/efavirens (300 mg üks kord ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)                | Rifabutiin:<br>AUC: ↓ 38% (↓ 28...↓ 47)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31...↓ 56)<br><br>Efavirens:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24...↑ 1)<br>(CYP3A4 indutseerimine) | Rifabutiini annust tuleb suurendada 50% koosmanustamisel Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga. Raviskeemide puhul, kus rifabutiini manustatakse 2 või 3 korda nädalas koos Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga, tuleb kaaluda rifabutiini annuse kahekordistamist. Annuse sellise kohandamise kliinilist toimet ei ole küllaldaselt hinnatud. Annuse kohandamisel tuleb arvestada individuaalset talutavust ja virooloogilist ravivastust (vt lõik 5.2).  |
| Rifabutiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |
| Rifabutiin/tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |
| Rifampitsiin/efavirens (600 mg üks kord ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)              | Efavirens:<br>AUC: ↓ 26% (↓ 15...↓ 36)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11...↓ 28)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46)<br>(CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)   | Kui Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva't manustatakse patsientidele kehakaaluga 50 kg või rohkem koos rifampitsiiniga, võib efavirensi täiendav manustamine 200 mg/ööpäevas (kokku 800 mg) anda samasuguse süsteemse saadavuse, mis efavirensi ööpäevane annus 600 mg ilma rifampitsiinita manustades. Selle annuse kohandamise kliinilist toimet ei ole küllaldaselt hinnatud. Annuse kohandamist kaaludes tuleb arvestada individuaalse taluvuse ja virooloogilise vastusega (vt lõik 5.2). Manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ei soovitata rifampitsiini annust kohandada. |
| Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg üks kord ööpäevas/245 mg üks kord ööpäevas) | Rifampitsiin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofoviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔  |  |
| Rifampitsiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|--|--|--|
| <b>Seentevastased ravimid</b>  |  |  |
| Itrakonasool/efavirens (200 mg kaks korda ööpäevas/mg 600 üks kord ööpäevas) | <p>Itrakonasool:<br/>AUC: ↓ 39% (↓ 21...↓ 53)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 20...↓ 51)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 44% (↓ 27...↓ 58)<br/>(itrakonasooli kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimise tõttu)</p> <p>Hüdroksüitrakonasool:<br/>AUC: ↓ 37% (↓ 14...↓ 55)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 35% (↓ 12...↓ 52)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 43% (↓ 18...↓ 60)</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> | Itrakonasooli jaoks ei saa anda annustamissoovitusi kasutamiseks samal ajal Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga, mistõttu tuleb kaaluda alternatiivse seenevastase ravimi kasutamist.   |
| Itrakonasool/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |  |
| Itrakonasool/tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |  |
| Posakonasool/efavirens (-/400 mg üks kord ööpäevas)                          | Posakonasool:<br>AUC: ↓ 50%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 45%<br>(UDP-G induktsioon)   | Posakonasooli ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui patsiendil saavutatav kasu ületab riski.  |
| Posakonasool/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |  |
| Posakonasool/tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |  |
| Vorikonasool/efavirens (200 mg kaks korda ööpäevas/400 mg üks kord ööpäevas) | <p>Vorikonasool:<br/>AUC: ↓ 77%<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↑ 44%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 38%<br/>(oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)</p> <p>Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>  | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva on fikseeritud annuste kombinatsioonpreparaat, mistõttu ei ole võimalik efavirensi annust muuta ning vorikonasooli ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi samaaegselt manustada. |
| Vorikonasool/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |  |
| Vorikonasool/tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |  |



| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)   | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|--|---|---|
| <b>Malaariavastased ained</b>  |   |   |
| Artemeeter/lumefantriin/efavirens<br>(20/120 mg tablett, 6 annust 3 päeva jooksul, igas annuses 4 tabletti/600 mg üks kord ööpäevas) | Artemeeter: AUC: ↓ 51%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 21%<br><br>Dihüdroartemisiniin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 46%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 38%<br><br>Lumefantriin:<br>AUC: ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Efavirens:<br>AUC: ↓ 17%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>(CYP3A4 indutseerimine) | Artemeetri, dihüdroartemisiniini või lumefantriini kontsentratsioonide vähenemisel võib malaariavastane efektiivsus nõrgeneda, mistõttu on soovitatav olla ettevaatlik, manustades Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja artemeetri/lumefantriini tablette samaaegselt. |
| Artemeeter/lumefantriin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| Artemeeter/lumefantriin/tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg ühekordne annus/600 mg ööpäevas)  | Atovakuoon:<br>AUC: ↓ 75% (↓ 62 kuni ↓ 84)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 kuni ↓ 61)<br>Proguaniil:<br>AUC: ↓ 43% (↓ 7 kuni ↓ 65)<br>C <sub>max</sub> : ↔  | Atovakuooni/proguaniili samaaegset manustamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga tuleb vältida.   |
| Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)   | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|--|---|---|
| <b>ANTIKONVULSANDID</b>  |   |   |
| Karbamasepiin/efavirens (400 mg üks kord ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)            | <p>Karbamasepiin:<br/>AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15...↓ 24)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24...↓ 44)</p> <p>Efavirens:<br/>AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15...↓ 26)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41...↓ 53)<br/>(karbamasepiini kontsentratsiooni langus: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni langus: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)</p> <p>Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste koosmanustamist ei ole uuritud.</p> | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva ja karbamasepiini kooskasutamise kohta ei saa annustamissoovitusi anda.<br>Kaaluda tuleb alternatiivse antikonvulsandi kasutamist. Karbamasepiini kontsentratsiooni vereplasmas tuleb regulaarselt kontrollida. |
| Karbamasepiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| Karbamasepiin/tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikonvulsandid, mis on CYP isosüümide substraadid | K**oostoimeid efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Efavirensi toimel võib suureneda või väheneda fenütoiini, fenobarbitaali või teiste antikonvulsantide, mis on CYP isosüümide substraadid, kontsentratsioon vereplasmas.   | Kui Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva't manustatakse koos antikonvulsandiga, mis on CYP isosüümide substraat, tuleb regulaarselt kontrollida antikonvulsandi sisaldust.   |
| Valproehape/efavirens (250 mg kaks korda ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)            | Kliiniliselt olulist toimet efavirensi farmakokineetikale ei ole. Piiratud andmete alusel võib arvata, et kliiniliselt olulist mõju valproehappe farmakokineetikale ei ole.   | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva't ja valproehapet võib koos manustada annust kohandamata. Patsiente peab jälgima krambihogude kontrolli all hoidmiseks.   |
| Valproehape/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| Valproehape/tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |   |
| Vigabatriin/efavirens<br>Gabapentiin/efavirens   | Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole ootuspärased, sest vigabatriin ja gabapentiin erituvad uriiniga muutumatult ning ei konkureeri tõenäoliselt efavirensiga samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniradade pärast.  | Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva't võib manustada koos vigabatriini või gabapentiiniga annust kohandamata.   |

| <b>Ravim terapeutilise kategooria järgi</b>                                      | <b>Toime ravimi sisaldusele AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)</b>  | <b>Soovitus<br/>Efavirenz/Emtricitabine/<br/>Tenofovir disoproxil<br/>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)</b> |
|--|--|---|
| Vigabatriin/emtritsitabiin<br>Gabapentiin/emtritsitabiin                         | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Vigabatriin/<br>tenofoviirdisoproksiil<br>Gabapentiin/<br>tenofoviirdisoproksiil | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| <b>ANTIKOAGULANDID</b>   |  |   |
| Varfariin/efavirens<br>Atsenokumarool/efavirens                                  | Koostoimet ei ole uuritud.<br>Varfariini või atsenokumarooli kontsentratsioon vereplasmas ja toime tõenäoliselt suurenevad või vähenevad efavirensi tõttu.   | Varfariini või atsenokumarooli annuse kohandamine võib olla vajalik manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Zentiva'ga                                   |
| <b>ANTIDEPRESSANDID</b>  |  |   |
| <b>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)</b>                 |  |   |
| Sertraliin/efavirens<br>(50 mg üks kord ööpäevas/<br>600 mg üks kord ööpäevas)   | Sertraliin:<br>AUC: ↓ 39% (↓ 27...↓ 50)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15...↓ 40)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31...↓ 58)<br><br>Efavirens<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6...↑ 16)<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>(CYP3A4 indutseerimine) | Manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Zentiva'ga peab sertraliini annuse suurendamisel lähtuma kliinilisest ravivastusest.                             |
| Sertraliin/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Sertraliin/<br>tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Paroksetiin/efavirens<br>(20 mg üks kord ööpäevas/<br>600 mg üks kord ööpäevas)  | Paroksetiin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Efavirens:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔   | Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Zentiva't ja paroksetiini võib koos manustada ilma annust kohandamata.   |
| Paroksetiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Paroksetiin/<br>tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Fluoksetiin/efavirens  | Koostoimeid ei ole uuritud.<br>Fluoksetiinil on sarnane metaboolne profiil nagu paroksetiinil, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, mistõttu on fluoksetiini puhul ootuspärane samasugune koostoime puudumine.  | Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Zentiva't ja fluoksetiini võib koos manustada ilma annust kohandamata.   |
| Fluoksetiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Fluoksetiin/<br>tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)   | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|---|---|--|
| <b>Norepinefriin ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor</b>                                     |   |  |
| Bupropioon/efavirens<br>[150 mg ühekordne annus (püsivalt vabastav)/600 mg üks kord ööpäevas] | Bupropioon:<br>AUC: ↓ 55% (↓ 48 kuni ↓ 62)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 kuni ↓ 47)<br><br>Hüdroksübupropioon:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 kuni ↑ 80) (CYP2B6 indutseerimine)   | Bupropiooni annuse suurendamisel tuleb lähtuda kliinilisest ravivastusest, kuid bupropiooni maksimaalset soovitatavat annust ei tohi ületada. Efavirensi annuse kohandamine ei ole vajalik.                                    |
| Bupropioon/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |
| Bupropioon/tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |
| <b>KARDIOVASKULAARSED RAVIMID</b>   |   |  |
| <b>Kaltsiumikanali blokaatorid</b>  |   |  |
| Diltiaseem/efavirens<br>(240 mg üks kord ööpäevas/<br>600 mg üks kord ööpäevas)               | Diltiaseem:<br>AUC: ↓ 69% (↓ 55...↓ 79)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50...↓ 68)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44...↓ 75)<br><br>Desatsetüüldiltiaseem:<br>AUC: ↓ 75% (↓ 59...↓ 84)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57...↓ 69)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44...↓ 75)<br><br>N-monodesmetüüldiltiaseem:<br>AUC: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7...↓ 44)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17...↓ 52)<br><br>Efavirens:<br>AUC: ↑ 11% (↑ 5...↑ 18)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6...↑ 26)<br>C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1...↑ 26) (CYP3A4 indutseerimine)<br>Efavirensi farmakokineetiliste parameetrite tõusu ei loeta kliiniliselt oluliseks. | Manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga peab diltiaseemi annuse kohandamisel lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt diltiaseemi ravimi omaduste kokkuvõtet).                                 |
| Diltiaseem/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |
| Diltiaseem/tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |
| Verapamiil, felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin   | Koostoimeid efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Kui efavirensi manustatakse koos kaltsiumikanali blokaatoriga, mis on CYP3A4 ensüümi substraat, võib väheneda kaltsiumikanali blokaatori kontsentratsioon vereplasmas.  | Manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga peab kaltsiumikanali blokaatorite annuse kohandamisel lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt kaltsiumikanali blokaatori ravimi omaduste kokkuvõtet). |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi  | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)   |
|---|--|---|
| <b>VERE LIPIIDIDESISALDUST VÄHENDAVAD RAVIMID</b>                                 |  |   |
| <b>HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid</b>   |  |   |
| Atorvastatiin/efavirens<br>(10 mg üks kord ööpäevas/<br>600 mg üks kord ööpäevas) | <p>Atorvastatiin:<br/>AUC: ↓ 43% (↓ 34...↓ 50)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1...↓ 26)</p> <p>2-hüdroksüatorvastatiin:<br/>AUC: ↓ 35% (↓ 13...↓ 40)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0...↓ 23)</p> <p>4-hüdroksüatorvastatiin:<br/>AUC: ↓ 4% (↓ 0...↓ 31)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9...↓ 51)</p> <p>Kõik aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid:<br/>AUC: ↓ 34% (↓ 21...↓ 41)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2...↓ 26)</p>  | Kolesterooli sisaldust tuleb regulaarselt mõõta. Manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga võib olla vajalik kohandada atorvastatiini annust (vt atorvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet). |
| Atorvastatiin/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Atorvastatiin/<br>tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Pravastatiin/efavirens<br>(40 mg üks kord ööpäevas/<br>600 mg üks kord ööpäevas)  | <p>Pravastatiin:<br/>AUC: ↓ 40% (↓ 26...↓ 57)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 18% (↓ 59...↑ 12)</p>   | Kolesterooli sisaldust tuleb regulaarselt mõõta. Manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/   |
| Pravastatiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  | Tenofovir disoproxil Zentiva'ga   |
| Pravastatiin/<br>tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.  | võib olla vajalik kohandada pravastatiini annust (vt pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet).   |
| Simvastatiin/efavirens<br>(40 mg üks kord ööpäevas/<br>600 mg üks kord ööpäevas)  | <p>Simvastatiin:<br/>AUC: ↓ 69% (↓ 62...↓ 73)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63...↓ 79)</p> <p>Simvastatiinhape:<br/>AUC: ↓ 58% (↓ 39...↓ 68)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32...↓ 58)</p> <p>Kõik aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid:<br/>AUC: ↓ 60% (↓ 52...↓ 68)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 62% (↓ 55...↓ 78)<br/>(CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>Efavirensi manustamine koos atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei muutnud efavirensi AUC ega C<sub>max</sub> väärtusi.</p> | Kolesterooli sisaldust tuleb regulaarselt mõõta. Manustamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga võib olla vajalik kohandada simvastatiini annust (vt simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet).   |
| Simvastatiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|--|---|
| Simvastatiin/<br>tenofoviirdisoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Rosuvastatiin/efavirens  | Koostoimeid ei ole uuritud. Rosuvastatiin eritub ulatuslikult muutumatul kujul roojaga, mistõttu ei ole koostoime efavirensiga ootuspärane.  | Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil Zentiva't ja rosuvastatiini manustad koos ilma annust kohandamata.   |
| Rosuvastatiin/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Rosuvastatiin/<br>tenofoviirdisoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| <b>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>   |  |   |
| Suukaudsed<br>Etüüülöstradiool +<br>norgestimaat/<br>efavirens<br>(0,035 mg+0,25 mg<br>üks kord ööpäevas/<br>600 mg üks kord ööpäevas) | Etüüülöstradiool:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 kuni ↓ 25)<br><br>Norelgestromiin (aktiivne metaboliit):<br>AUC: ↓ 64% (↓ 62 kuni ↓ 67)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 kuni ↓ 52)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 kuni ↓ 85)<br><br>Levonorgestreel (aktiivne metaboliit):<br>AUC: ↓ 83% (↓ 79 kuni ↓ 87)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 kuni ↓ 83)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 kuni ↓ 90)<br>(metabolismi indutseerimine)<br><br>Kliiniliselt oluline koostoime efavirensiga puudub. Nende toimete kliiniline olulisus ei ole teada. | Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele peab kasutama efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).  |
| Etüüülöstradiool/<br>tenofoviirdisoproksiil<br>(-/300 mg üks kord<br>ööpäevas)   | Etüüülöstradiool:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofoviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔   |   |
| Norgestimaat/<br>etüüülöstradiool/<br>emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|--|---|
| Süstivad Depoo-medroksüprogesteroon-atsetaat (DMPA)/efavirens (150 mg i.m. ühekordne DMPA annus) | 3-kuulises ravimite koostoime uuringus ei leitud olulisi erinevusi MPA farmakokineetilistes parameetrites patsientidel, kes said efavirensi sisaldavat antiretroviraalset ravi ja patsientidel, kes seda ei saanud. Sarnased tulemused said ka teised uurijad, kuigi MPA tasemed vereplasmas varieerusid teises uuringus rohkem. Mõlemas uuringus jäi progesterooni tase vereplasmas madalaks koos ovulatsiooni pärssimisega nii efavirensi kui ka DMPA-ga ravitud patsientidel. | Olemasoleva info piiratuse tõttu tuleb lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele kasutada efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6)                                     |
| DMPA/tenofoviir-disoproksiil   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| DMPA/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Implantaat: etonogestreel/efavirens  | Võib eeldada etonogestreeli väiksemat süsteemset saadavust (CYP3A4 indutseerimine). Turustamisjärgselt on juhuslikke teateid etonogestreeli kontratseptiivse toime ebaõnnestumise kohta patsientidel, kellele on manustatud efavirensi.  | Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6)  |
| Etonogestreel/tenofoviir-disoproksiil  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |
| Etonogestreel/emtritsitabiin   | Koostoimeid ei ole uuritud.  |   |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi   | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)  | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|--|--|--|
| <b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>  |  |  |
| CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus)/efavirens      | Koostoimeid ei ole uuritud. Ootuspärane on immunosupressandi süsteemse saadavuse ↓ (CYP3A4 induktsioon). Need immunosupressandid ei mõjuta eeldatavasti efavirensi süsteemset saadavust.   | Vajalik võib olla immunosupressandi annuse kohandamine. Ravi alustamisel või lõpetamisel Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga soovitatakse tähelepanelikult jälgida immunosupressandi kontsentratsiooni vähemalt kahe nädala jooksul (kuni püsikontsentratsiooni saavutamiseni). |
| Takroliimus/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (0,1 mg/kg üks kord ööpäevas/200 mg/245 mg üks kord ööpäevas) | Takroliimus:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24</sub> : ↔<br><br>Emtritsitabiin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24</sub> : ↔<br><br>Tenofoviirdisoproksiil:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>24</sub> : ↔  |  |
| <b>OPIOIDID</b>  |  |  |
| Metadoon/efavirens (35...100 mg üks kord ööpäevas/ 600 mg üks kord ööpäevas)                                     | Metadoon:<br>AUC: ↓ 52% (↓ 33...↓ 66)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25...↓ 59)<br>(CYP3A4 indutseerimine)<br><br>Uuringus, kus osalesid HIV-infektsiooniga veeni süstivad narkomaanid, viis efavirensi ja metadooni samaaegne manustamine metadooni kontsentratsioon languseni vereplasmas ja opiaadi ärajätunähtude tekkeni. Ärajätunähtude leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%. | Samaaegset manustamist Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva'ga tuleb vältida QTc-intervalli pikenedamise riski tõttu (vt lõik 4.3).   |
| Metadoon/ tenofoviirdisoproksiil (40...110 mg üks kord ööpäevas/300 mg üks kord ööpäevas)                        | Metadoon:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofoviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔   |  |
| Metadoon/emtritsitabiin  | Koostoimeid ei ole uuritud.  |  |



| Ravim terapeutilise kategooria järgi              | Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus<br>Efavirenz/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)  |
|---|---|--|
| Buprenorfiin/naloksoon/<br>efavirens              | Buprenorfiin:<br>AUC: ↓ 50%<br><br>Norbuprenorfiin:<br>AUC: ↓ 71%<br><br>Efavirens:<br>Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.    | Vaatamata buprenorfiini süsteemse saadavuse langusele ei ilmnenud ühelgi patsiendil ärajätusümptomeid. Koosmanustamisel Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ei pruugi buprenorfiini annuse kohandamine olla vajalik. |
| Buprenorfiin/naloksoon/<br>emtritsitabiin         | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |
| Buprenorfiin/naloksoon/<br>tenofoviirdisoproksiil | Koostoimeid ei ole uuritud.   |  |

<sup>1</sup>Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

#### Teiste ravimitega tehtud uuringud

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud efavirensi manustamisel koos azitromütsiini, tsetirisiini, fosamprenaviir/ritonaviir, lorasepaami, sidovudiini, alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide, famotidiini või flukonasooliga.

Võimalikke koostoimeid efavirensi ja teiste asooli tüüpi seenevastaste ravimite (nt ketokonasooli) vahel ei ole uuritud.

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud emtritsitabiini manustamisel koos stavudiini, sidovudiini või famtsikloviiriga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud ka tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos emtritsitabiini või ribaviriiniga.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestumisvõimelised naised (vt allpool ja lõik 5.3)

Naised, keda ravitakse Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga, peavad vältima rasestumist. Fertiilses eas naised peavad tegema rasedustesti enne ravi alustamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga.

### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga tuleb rasestumise vältimiseks alati kasutada barjäärimeetodit koos teiste rasestumisvastaste meetoditega (nt suukaudsed või teised hormonaalsed kontratseptiivid, vt lõik 4.5). Efavirensil on pikk poolväärtusaeg, mistõttu soovitatakse efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutada 12 nädalat pärast ravi lõpetamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga.

### Rasedus

#### *Efavirens*

On seitse retrospektiivset teatist leidudest, mis vastavad neuraalorü defektidele, k.a meningomüelotseelele, kõik emadel, kes puutusid kokku efavirensi sisaldava raviskeemiga (v.a efavirensi kindlas annuses sisaldavad kombinatsioonravimid) raseduse esimeses trimestris. Lisaks on kahel juhul (üks prospektiivne, üks retrospektiivne) teatatud neuraalorü defektile vastavast kõrvaltoimest seoses efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonravimiga. Põhjuslikku seost nende juhtumite ja efavirensi vahel ei ole kindlaks tehtud ning ühtne põhjus ei ole teada. Neuraalorü defektid tekivad loote arengu esimesel neljal nädalal (mil

neuraaltoru sulgub), mistõttu puudutab see potentsiaalne risk naisi, kes manustavad efavirensi raseduse esimesel trimestril.

2013. aasta juuli seisuga on rasedusaegse antiretroviirusravi register (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) saanud prospektiivseid teateid 904 raseduse kohta, mille esimesel trimestril oli kokkupuude efavirensi sisaldavate raviskeemidega ja mille tulemuseks oli 766 elussündi. Ühel lapsel kirjeldati neuraaltoru defekti ning teiste väärarengute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV-negatiivsetel kontrollisikutel täheldatuga. Neuraaltoru defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis on 0,5...1 juhtu 1000 elussünni kohta.

Väärarenguid on täheldatud efavirensiga ravitud ahvide loodetel (vt lõik 5.3).

#### *Emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil*

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3.).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga.

#### Imetamine

Efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad inimese rinnapiima. Andmed efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele ja imikutele on puudulikud. Riski imikutele ei saa välistada. Seepärast ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutada rinnaga toitmise ajal.

Üldreeglina ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel oma imikuid rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist imikule.

#### Fertiilsus

Inimuuringute andmed efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili mõju kohta puuduvad. Loomkatsed ei näita efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ravi ajal efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga on siiski teatatud pööratavast. Efavirens võib põhjustada ka keskendumishäireid ja/või unisust. Patsienti tuleb informeerida, et nende sümptomite korral tuleb hoiduda võimalikest ohtlikest tegevustest nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombineeritud manustamist on uuritud 460 patsiendil kas kasutades efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kindlas annuses sisaldavaid kombinatsioonitablette (uuring AI266073) või eraldi ravimitena (uuring GS-01-934). Andmed kõrvalnähtude kohta on üldiselt kooskõlas nendega, mis on varasemates uuringutes saadud üksikravimite kohta. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis arvatavalt olid või võisid olla seotud efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga manustamisega patsientidele kuni 48-nädalat uuringus AI266073, olid psühhiaatrilised häired (16%), närvisüsteemi häired (13%) ja seedetrakti häired (7%).

Teatati rasketest nahareaktsioonidest, nt Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem; neuropsühhiaatrilistest kõrvaltoimetest (sh raske depressioon, surm enesetapu tagajärjel, psühhootiline

käitumine, krambihood); raskeid maksakõrvaltoimetest, pankreatiidist ja laktatsidoosist (mis mõnikord lõppes surmaga).

Samuti on harva teatatud neerukahjustuse, neerupuudulikkuse ja aeg-ajalt tekkinud neerude proksimaalse tubulopaatia (sh Fanconi sündroom) juhtudest, mis mõnikord viivad luukahjustuseni (mis harvadel juhtudel võivad soodustada luumurde). Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ravitavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerutalitlust (vt lõik 4.4).

Ravi katkestamine efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga patsientidel, kellel on kaasnev HIV ja HBV infektsioon, võib põhjustada hepatiidi rasket akuutset ägenemist (vt lõik 4.4).

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos toiduga võib suureneeda efavirensi süsteemne saadavus, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Kõrvaltoimete tabel

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ja selle üksikkomponentide kõrvaltoimed retroviirusvastase kombineeritud ravi korral kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on loetletud tabelis 2 organsüsteemi klasside, esinemissageduse ja efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni komponentide kaupa, millega neid võib seostada. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) või harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

*Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamise seonduvad kõrvaltoimed*  
Uuringus AI266073 (kestis üle 48 nädala; n = 203) teatatud raviga seotud kõrvaltoimed, mis arvatavasti olid või võisid olla seotud efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga, kuid mida ei olnud seostatud efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni üksikkomponentidega, on muuhulgas

Sage: - anoreksia  
Aeg-ajalt: - suukuivus  
- seosetu kõne  
- suurenenud söögiisu  
- vähenenud libiido  
- müalgia

**Tabel 2. Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga seotud kõrvaltoimed, loetletuna võimalik efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni komponentide kaupa, millega kõrvaltoimeid saab seostada**

|                                       | <b>Efavirens</b>                    | <b>Emtritsitabiin</b>                  | <b>Tenofoviirdisoproksiil</b> |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------|
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>   |                                     |  |                               |
| Sage                                  |                                     | neutropeenia                           |                               |
| Aeg-ajalt                             |                                     | aneemia <sup>1</sup>                   |                               |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>          |                                     |  |                               |
| Sage                                  |                                     | allergiline reaktsioon                 |                               |
| Aeg-ajalt                             | ülitundlikkus                       |  |                               |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b> |                                     |  |                               |
| Väga sage                             |                                     |  | hüpfosfateemia <sup>2</sup>   |
| Sage                                  | hüpertriglütserideemia <sup>3</sup> | hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia |                               |
| Aeg-ajalt                             | hüperkolesteroleemia <sup>3</sup>   |  | hüpokaleemia <sup>2</sup>     |
| Harv                                  |                                     |  | laktatsidoos                  |

|                                       | <b>Efavirens</b>   | <b>Emtritsitabiin</b>  | <b>Tenofoviirdisoproksiil</b>        |
|---------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>        |  |  |                                      |
| Sage                                  | depressioon (raske 1,6%) <sup>3</sup> , ärevus <sup>3</sup> , ebatavalised unenäod <sup>3</sup> , unetus <sup>3</sup>  | ebatavalised unenäod, unetus   |                                      |
| Aeg-ajalt                             | suitsiidikatse <sup>3</sup> , suitsiidikavatsus <sup>3</sup> , psühhoos <sup>3</sup> , maania <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , hallutsinatsioonid <sup>3</sup> , eufooriline meeleolu <sup>3</sup> , afektiivne labiilsus <sup>3</sup> , segasusseisund <sup>3</sup> , agressiivsus <sup>3</sup> , katatoonia <sup>3</sup> |  |                                      |
| Harv                                  | lõpuleviidud suitsiid <sup>3,4</sup> , luulumõtted <sup>3,4</sup> , neuroos <sup>3,4</sup>   |  |                                      |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>           |  |  |                                      |
| Väga sage                             |  | peavalu  | peapööritus                          |
| Sage                                  | tserebraalsed koordineerimis- ja tasakaaluhäired <sup>3</sup> , unisus (2,0%) <sup>3</sup> , peavalu (5,7%) <sup>3</sup> , tähelepanuhäired (3,6%) <sup>3</sup> , peapööritus (8,5%) <sup>3</sup>  | peapööritus  | peavalu                              |
| Aeg-ajalt                             | krambid <sup>3</sup> , amneesia <sup>3</sup> , ebatavaline mõtlemine <sup>3</sup> , ataksia <sup>3</sup> , koordineerimishäired <sup>3</sup> , agitatsioon <sup>3</sup> , treemor  |  |                                      |
| <b>Silma kahjustused</b>              |  |  |                                      |
| Aeg-ajalt                             | Ähmane nägemine  |  |                                      |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b> |  |  |                                      |
| Aeg-ajalt                             | tinnitus, vertiigo   |  |                                      |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>            |  |  |                                      |
| Aeg-ajalt                             | õhetus   |  |                                      |
| <b>Seedetrakti häired</b>             |  |  |                                      |
| Väga sage                             |  | kõhulahtisus, iiveldus   | kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus  |
| Sage                                  | kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus  | amülaasitaseme tõus, sh pankrease amülaasi taseme tõus, seerumi lipiiditaseme tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia | kõhuvalu, kõhu paisumine, kõhupuhtus |
| Aeg-ajalt                             | pankreatiit  |  | pankreatiit                          |

|  | <b>Efavirens</b>   | <b>Emtritsitabiin</b>   | <b>Tenofoviirdisoproksiil</b>  |
|--|--|---|--|
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                     |  |   |  |
| Sage   | aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus ja/võialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus, gamma-glutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse tõus | ASAT aktiivsuse tõus ja/või ALAT aktiivsuse tõus seerumis, hüperbilirubineemia  | transaminaaside aktiivsuse tõus  |
| Aeg-ajalt  | äge hepatiit   |   |  |
| Harv   | maksapuudulikkus <sup>3,4</sup>  |   | maksasteatoos, hepatiit  |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>               |  |   |  |
| Väga sage  | lööve (mõõdukas/raske 11,6%; (kõik astmed 18%) <sup>3</sup>  |   | lööve  |
| Sage   | sügelus  | vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapulaarne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutumine (suurenenud pigmentatsioon) <sup>1</sup> |  |
| Aeg-ajalt  | Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem <sup>3</sup> , raske lööve (< 1%)  | angiödeem <sup>4</sup>  |  |
| Harv   | valgusallergiline dermatiit  |   | angiödeem  |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>      |  |   |  |
| Väga sage  |  | kreatiinkinaasi tõus  |  |
| Aeg-ajalt  |  |   | rabdomüolüüs <sup>2</sup> , lihasnõrkus <sup>2</sup>   |
| Harv   |  |   | osteomalaatsia (mis väljendub luuvalus ja viib harvadel juhtudel luumurdudeni) <sup>2,4</sup> , müopaatia <sup>2</sup>                         |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                   |  |   |  |
| Aeg-ajalt  |  |   | suurenenud kreatiniinitase, proteiinuuria, neerude proksimaalne tubulopaatia, sh Fanconi sündroom  |
| Harv   |  |   | neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne kroos, nefriit, (sh äge interstitsiaalne nefriit) <sup>4</sup> , nefrogeenne suhkruhaigus |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b> |  |   |  |
| Aeg-ajalt  | günekoma   |   |  |

|  | <b>Efavirens</b> | <b>Emtritsitabiin</b> | <b>Tenofoviirdisoproksiil</b> |
|--|------------------|-----------------------|-------------------------------|
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |                  |                       |                               |
| Väga sage  |                  |                       | asteenia                      |
| Sage   | väsimus          | valu, asteenia        |                               |

<sup>1</sup> Emtritsitabiini manustamisel lastele esines sageli aneemiat ja väga sageli nahavärvi muutusi (suurenenud pigmentatsiooni).

<sup>2</sup> See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Selle seisundi puudumisel ei arvata sellel olevat põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.

<sup>3</sup> Vt täpsemalt lõik 4.8, Valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

<sup>4</sup> Seda kõrvaltoime tuvastati efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili turuletulekujärgse ohutusseire käigus. Sageduskategooria aluseks on statistiline arvutus, mis põhineb kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud patsientide koguarvul (n = 3969) või emtritsitabiiniga kokkupuutunud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes (n = 1563) või tenofoviirdisoproksiiliga kokkupuutunud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringutes ja laiendatud ligipääsu programmis (n = 7319).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Lööve*

Efavirensi kliinilistes uuringutes olid lööbed tavaliselt kerged kuni mõõdukad tähnjad nahalööbed, mis tekkisid kahe nädala vältel pärast ravi alustamist efavirensiga. Enamikul patsientidest lööve taandus ühe kuu jooksul ravi jätkudes efavirensiga. Patsientidel, kelle ravi on lööbe tõttu katkestatud, võib ravi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga taasalustada. Ravi taasalustamisel efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga on soovitatav asjakohaselt kasutada antihistamiine ja/või kortikosteroide.

#### *Psühhiaatrilised sümptomid.*

Varasemate psühhiaatriliste häiretega patsientidel on tabeli 2 efavirensi tulbas loetletud tõsiste psühhiaatriliste kõrvaltoimete risk suurem.

#### *Närvisüsteemi sümptomid.*

Närvisüsteemi sümptomid on sagedased efavirensi, ühe Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva komponendi puhul. Efavirensi kontrolliga kliinilistes uuringutes tekkisid mõõdukad kuni rasked närvisüsteemi sümptomid 19% (raskeid 2%) patsientidest, mistõttu 2% patsientidest ravi katkestati. Kõrvaltoimed algavad tavaliselt kahe nädala vältel pärast ravi alustamist efavirensiga ning mööduvad kahe kuni nelja nädala pärast. Neid võivad tekkida sagedamini, kui efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni võetakse koos toiduga: tõenäoliselt tingituna efavirensi suuremast kontsentratsioonist vereplasmas (vt lõik 5.2). Nende sümptomite talutavust näib parandavat manustamine magamaminekul (vt lõik 4.2).

#### *Efavirensiga seotud maksapuudulikkus*

Turuletulekujärgselt teatatud maksapuudulikkuse juhte, k.a eelneva maksahaigusega või teiste teadaolevate ohuteguritega patsientidel, iseloomustas mõnikord fulminantne kulgu ja mõne juhu progresseerumine kuni transplantatsiooni või surmani.

#### *Neerukahjustus*

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon võib põhjustada neerukahjustust, mistõttu on soovitatav patsientide neerutalitlust jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8, Ohutusandmete kokkuvõtte). Tavaliselt taandub või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast ravi katkestamist tenofoviirdisoproksiiliga. Mõnel patsiendil ei taandunud kreatiniini kliirensi langus siiski täielikult vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga. Neerukahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on ravieelsed neerukahjustuse ohutegurid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes saavad samaaegset nefrotoksilist ravi) on suurem risk, et neerutalitlus ei taastu täielikult vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

### *Laktatsidoos*

Teatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoproksiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks raske maksahaigusega (CPT, klass C) (vt lõik 4.3) patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimeid, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoproksiilravi ajal suurem risk raskekujuliseks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse tõus (vt lõik 4.4).

### *Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom.*

Raske immuunpuudulikkusega HIV-patsientide puhul võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon, mis võib väljenduda asümptomaatilistes või residuaalsetes oportunistlikes infektsioonides. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

### *Osteonekroos*

Teatud on osteonekroosi juhtudest, eriti patsientidel, kellel on üldiselt teadaolevad ohutegurid, kaugelarenenud HIV infektsioon või pikaajaline kokkupuude CART-iga. Juhtude esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Laste kohta vanuses alla 18 aasta ei ole piisavalt ohutusandmeid. Selles rühmas ei soovitata Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'tefavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutada (vt lõik 4.2).

### Muud erirühmad

#### *Eakad*

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei ole uuritud patsientidel vanuses üle 65 aasta. Eakate patsientide nõrgenenud maksa- või neerutalitluse tõenäosus suurem ja seepärast peab eakate patsientide ravimisel Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu peab kerge neerukahjustusega patsientide neerutalitlust ravi ajal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

#### *HIV/HBV või HCV kaasneva infektsiooniga patsiendid*

Uuringus GS-01-934 oli ainult piiratud arv patsiente, kellel oli kaasnev HBV- (n = 13) või HCV- (n = 26) infektsioon. Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimete profiil nendel HIV/HBC või HIV/HCV kombineeritud infektsiooniga patsientidel oli sarnane nende patsientide omaga, kellel oli ainult HIV-infektsioon ilma kaasuva infektsioonita. ASAT ja ALAT aktiivsuse tõus tekkis nendel patsientidel ootuspäraselt sagedamini kui HIV-infektsiooniga üldpopulatsioonis.

#### *Hepatiidi ägenemine pärast ravi katkestamist*

Kui HIV-infektsiooniga patsientidel on kaasnev HBV-infektsioon, võivad pärast ravi katkestamist ilmned hepatiidi kliinilised ja laboratoorsed tunnused (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Mõned patsiendid, kes võtsid kogemata 600 mg efavirensi kaks korda ööpäevas, teatasid sagedamini närvisüsteemi sümptomitest. Ühel patsiendil tekkisid tahtmatud lihaskontraktsioonid.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse ilmingute suhtes (vt lõik 4.8) ja rakendada vajadusel standardset üldtoetavat ravi.

Imendumata efavirensi eemaldamiseks võib manustada aktiivsütt. Efavirensil puudub spetsiifiline antidoot. Efavirens seondub ulatuslikult vereplasmavalkudega, mistõttu dialüüs ei ole tõenäoliselt efektiivne.

Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini ja ligikaudu 10% tenofoviiri annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR06.

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Efavirens on HIV-1 NNRTI. Efavirens on mittekonkureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi (PT) inhibiitor ning ta ei inhibeeri olulisel määral inimese immuunpuudulikkuse 2. tüübi viiruse (HIV-2) PT-d või tsellulaarseid desoksüribonukleiinhappe (DNA) polümeraase ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ja  $\delta$ ). Emtritsitabiin on tsütidiini nukleosiidanaloo. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosiinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiidi) analoogiks.

Emtritsitabiin ja tenofoviir fosforülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt vastavalt emtritsitabiinrifosfaadiks ja tenofoviirdifosfaadiks. *In vitro* uuringutes on tõendatud, et nii emtritsitabiin kui ka tenofoviir võivad täielikult fosforüüluda, kui nad on rakus koos. Emtritsitabiinrifosfaat ja tenofoviirdifosfaat inhibeervad konkureerivalt HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Nii emtritsitabiinrifosfaat kui ka tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside nõrgad inhibiitorid ja ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* ja *in vivo*.

#### Südame elektrofüsioloogia

Efavirensi mõju QTc-intervallile hinnati CYP2B6 rikkaliku polümorfismiga 58 tervel vabatahtlikul avatud, positiivse ja platseebokontrolliga, fikseeritud ühe järjestusega, 3 raviperioodiga, 3 raviviisi ristvahetusega QT uuringus. Pärast 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul oli efavirensi keskmine  $C_{max}$  CYP2B6 \*6/\*6 genotüübiga uuritavatel 2,25 korda suurem kui  $C_{max}$  CYP2B6 \*1/\*1 genotüübiga uuritavatel. Efavirensi kontsentratsiooni ja QTc-intervalli pikenemise vahel täheldati positiivset seost. Kontsentratsiooni ja QTc-intervalli vahelise suhte põhjal olid CYP2B6\*6/\*6 genotüübiga uuritavatel pärast 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul QTc-intervalli keskmine pikenemine 8,7 ms ja selle 90% usaldusvahemiku ülempiir 11,3 ms (vt lõik 4.5).

#### Viirusvastane toime *in vitro*

Efavirensil avaldus viirusvastane aktiivsus enamike mitte-klaad B isolaatide vastu (alamtüübid A, AE, AG, C, D, F, G, J ja N), kuid viirusvastane aktiivsus oli väiksem O-grupi viiruste vastu. Emtritsitabiinil avaldus viirusvastane aktiivsus HIV-1 klaadide A, B, C, D, E, F ja G vastu. Tenofoviiril avaldus viirusvastane aktiivsus HIV-1 klaadide A, B, C, D, E, F, G ja O vastu. Nii emtritsitabiinil kui tenofoviiril oli spetsiifiline toime HIV-2 vastu ja viirusvastane toime B-hepatiidi viirusesse (HBV).



Aditiivseid kuni sünergistlikke viirusvastaseid toimeid täheldati uuringutes, kus hinnati efavirensi ja emtritsitabiini, efavirensi ja tenofoviiri ning emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsiooni viirusvastast toimet *in vitro*.

### Resistentsus

Resistentsus efavirensi suhtes võib selekteeruda *in vitro* ja see põhjustab üksikuid või mitmeid aminohapete asendusi HIV-1 pöördtranskriptaasis, sh L100I, V108I, V179D ja Y181C. K103N oli kõige sagedamini täheldatud PT asendus viiruse isolaatides, mis saadi patsientidelt, kellel tekkis efavirensi kliinilistes uuringutes viroloogiline tagasilöökk. Harvem leiti PT asendusi positsioonides 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 või 225 ja sageli ainult kombinatsioonis K103N-ga. Efavirensi, nevirapiini ja delavirdiini ristresistentsuse uuringud *in vitro* näitasid, et K103N asendus põhjustab tundlikkuse vähenemist kõigi kolme NNRTI suhtes.

Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja NRTIde vahel on väike erinevate seondumiskohtade tõttu sihtmärgil ja erineva toimemehhanismi tõttu. Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja PI-de vahel on väike, sest neil on erinevad sihtensüümid.

Resistentsust emtritsitabiini või tenofoviiri suhtes on täheldatud *in vitro* ja mõnedel HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mis on tingitud PT asenduse M184V või M184I tekkest emtritsitabiin- ja PT asenduse K65R tekkest tenofoviirravi korral. Emtritsitabiini suhtes resistentsetel M184V/I mutatsiooniga viirustel oli ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilis tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja sidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nende toimeainete ning lisaks lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel on K65R mutatsioon. K65R ja M184V/I mutatsioon püsivad tundlikud efavirensi suhtes. Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse abakaviiri, emtritsitabiini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes.

Patsientidel, kelle HIV-1 sisaldas kolme või enamat tümidiini analoogiga seotud mutatsiooni (TAMid), sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi asendust, oli tundlikkus tenofoviirdisoproksiili suhtes vähenenud.

### *In vivo resistentsus (varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsiendid)*

144-nädalases avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel, kellele manustati efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi ravimitena (või efavirensit ja emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kindlate annustega kombinatsioonravimit 96. kuni 144. nädalani), viidi läbi genotüüpiseerimine plasma HIV-1 isolaatidega kõigilt patsientidelt, kellel oli 144. nädalal tõendatud HIV RNA > 400 koopiat/ml või kes katkestasid enneaegselt uuringuravimi võtmise (vt lõik Kliiniline kogemus). 144. nädalal:

- M184V/I mutatsioon tekkis 2-s 19-st (10,5%) analüüsitud isolaadist, mis saadi patsientidelt efavirensi + emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühmas ja 10-l 29-st (34,5%) analüüsitud isolaadist, mis saadi efavirensi + lamivudiini/sidovudiini rühmast (p-väärtus < 0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdles emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühma lamivudiini/sidovudiini rühmaga kõigi uuringus osalejate hulgas).
- Ükski analüüsitud viirus ei sisaldanud K65R ega K70E mutatsioone.
- Genotüübiline resistentsus efavirensi suhtes (peamiselt K103N mutatsioon) tekkis viiruses, mis isoleeriti 13 patsiendil 19-st (68%) efavirensi – emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühmas ja viiruses, mis isoleeriti 21 patsiendil 29-st (72%) efavirensi + lamivudiini/sidovudiini rühmas. Resistentsuse mutatsiooni tekkimise kokkuvõtte on toodud tabelis 3.

**Tabel 3. Resistentsuse teke uuringus GS-01-934 144 nädala jooksul**

|                                      | <b>Efavirens+ emtritsitabiin+<br/>tenofoviirdisoproksiil<br/>(N = 244)</b> | <b>Efavirens+lamivudiin/<br/>sidovudiin<br/>(N = 243)</b> |
|--------------------------------------|--|---|
| Resistentsuse analüüs 144. nädalal   | 19   | 31  |
| Raviaegsed genotüübid                | 19 (100%)  | 29 (100%)   |
| Efavirensi resistentsus <sup>1</sup> | 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   |
| TAMid <sup>2</sup>                   | 0  | 2 (7%)  |

\* p-väärtus < 0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdleb efavirensi + emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühma efavirensi + lamivudiini/sidovudiini rühmaga kõigi patsientide seas.

<sup>1</sup> Muud efavirensi resistentsusmutatsioonid olid järgmised: A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) ja M230L (n = 1).

<sup>2</sup> Tümidini analoogiga seostatud mutatsioonid olid D67N (n = 1) ja K70R (n = 1).

Uuringu GS-01-934 avatud jätkufaasis, kus patsientidele manustati efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni tühja kõhuga, täheldati veel 3 resistentsuse juhtumit. Kõik 3 uuringus osalejat olid saanud fikseeritud annuses lamivudiini ja zidovudiini kombinatsioonravimit ja efavirensi 144 nädalat ning viidi seejärel üle efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile. Kahel kinnitust leidnud virooloogilise tagasilöögiga uuritava tekkisid efavirensi toimetel NNRTI resistentsusega seotud asendamisid, sealhulgas K103N, V106V/I/M ja Y188Y/C pöördtranskriptaasi asendamisid 240. nädalal (96 nädalat ravi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga) ja 204. nädalal (60 nädalat ravi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga). Kolmandal uuringus osalejalt tekkisid olemasolevad NNRTI resistentsusega seotud asendamisid efavirensi toimetel ja M184V pöördtranskriptaasi resistentsusega seotud asendamine emtritsitabiini toimetel efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni jätkufaasi alguses ja virooloogiline ravivastus oli suboptimaalne ning tekkisid K65K/R, S68N ja K70K/E NRTI resistentsusega seotud asendamisid 180. nädalal (36 nädalat ravi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga).

Lisainformatsiooni saamiseks nende ravimite *in vivo* resistentsuse kohta vt iga üksikkomponendi ravimi omaduste kokkuvõtte.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

144-nädalases avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) manustati varem retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1-infektsiooniga patsientidele kas efavirensi üks kord ööpäevas, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili või lamivudiini ja sidovudiini fikseeritud kombinatsiooni kaks korda ööpäevas ja efavirensi üks kord ööpäevas.

Patsientidele, kes said ravi 144 nädala vältel kliinilise uuringu GS-01-934 kummaski ravirühmas, pakuti võimalust üle minna uuringu avatud jätkufaasi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustamisega tühja kõhuga. On olemas andmed mõlema algse ravirühma 286 patsiendi kohta, kes läksid üle ravile efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga – 160 neist olid eelnevalt saanud ravi efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ning 126 olid eelnevalt saanud ravi lamivudiini, zidovudiini ja efavirensiga. Mõlema algse ravirühma patsientidel püsis pärast üleminekut efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile uuringu avatud jätkufaasis kõrge virooloogilise supressiooni tase. Pärast 96-nädalast ravi efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga püsis HIV-1 RNA kontsentratsioon

vereplasmas tasemel <50 koopiat/ml 82% patsientidest ning <400 koopiat/ml 85% patsientidest (ravikavatsuse alusel teostatud analüüs (ITT), puudub = ebaefektiivsus).

Uuring AI266073 oli 48-nädalane avatud randomiseeritud kliiniline uuring HIV-infektsiooniga patsientidel, mis võrdles efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni efektiivsust retroviirusvastase raviga, mis koosnes vähemalt kahest nukleosiid- või nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorist (NRTId) koos proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriga; kuid siiski mitte raviskeem, mis oleks sisaldanud kõiki efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni komponente. Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustati tühja kõhuga (vt lõik 4.2). Patsientidel eelnev retroviirusvastane ravi ei olnud kunagi ebaõnnestunud, neil ei olnud teadaolevaid HIV-1 mutatsioone, mis põhjustavad resistentsust ükskõik millise efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni toimeaine suhtes ning neil oli enne uuringut viroloogiline supressioon püsinud vähemalt kolm kuud. Patsiendid läksid üle ravile efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga (N= 203) või jätkasid esialgset retroviirusvastast ravi (N= 97). 48 nädala andmed näitasid viroloogilise supressiooni kõrge taseme säilimist efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile üle viidud patsientidel võrreldes esialgse raviskeemiga (vt tabel 4).

**Tabel 4. 48 nädala efektiivsuse andmed uuringust AI266073, kus efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustati kombineeritud retroviirusvastase ravi toimet viroloogilise supressiooni saavutanud patsientidele**

| Tulemusnäitaja       | Ravirühm   |   | Erinevus<br>Efavirens/Emtricitabine/<br>Tenofovir disoproxil<br>Zentiva ja esialgse<br>raviskeemi vahel<br>(95% CI) |
|----------------------|--|---|---|
|                      | Efavirens/<br>emtritsitabiin/<br>tenofoviirdisoproksiili<br>kombinatsioon<br>(N= 203)<br>n/N (%) | Esialgse<br>raviskeemi<br>jätkumine<br>(N= 97)<br>n/N (%) |   |
|                      | <b>patsiendid HIV-1 RNA tasemega &lt;50 koopiat/ml</b>   |   |   |
| PVR (KM)             | 94,5%  | 85,5%   | 8,9% (-7,7%...25,6%)  |
| M = välja arvatud    | 179/181 (98,9%)  | 85/87 (97,7%)   | 1,2% (-2,3%...6,7%)   |
| M = ebaefektiivsus   | 179/203 (88,2%)  | 85/97 (87,6%)   | 0,5% (-7,0%...9,3%)   |
| Modifitseeritud LOCF | 190/203 (93,6%)  | 94/97 (96,9%)   | -3,3 (-8,3%...2,7%)   |
|                      | <b>patsiendid HIV-1 RNA tasemega &lt;200 koopiat/ml</b>  |   |   |
| PVR (KM)             | 98,4%  | 98,9%   | -0,5% (-3,2%...2,2%)  |
| M = välja arvatud    | 181/181 (100%)   | 87/87 (100%)  | 0% (-2,4%...4,2%)   |
| M = ebaefektiivsus   | 181/203 (89,2%)  | 87/97 (89,7%)   | -0,5% (-7,6%...7,9%)  |

PVR (KM): Puhas viroloogiline ravivastus, hinnatuna Kaplan Meieri (KM) meetodil

M: Puudub

Modifitseeritud LOCF: Uuringutulemuste hilisemal analüüsil (*post-hoc*) käsitleti ravi viroloogilist ebaõnnestumist või kõrvaltoime tõttu uuringu katkestamist kui ravi ebaõnnestumist; ülejäänud katkestamiste osas rakendati viimaste andmete edasikandmise meetodit (LOCF - *Last Observation Carried Forward*).

Kui kaht valimit analüüsiti eraldi, oli ravivastuse määr eelnevalt proteaasi inhibiitoritega ravitud patsientidel numbriliselt väiksem efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile üle viidud patsientidel (PVR oli efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile üle viidud patsientidel 92,4% ja varasema raviga jätkanud patsientidel 94,0% (tundlikkuse analüüsis); erinevus (95%CI) 1,6% (-10,0%, 6,7%). Eelnevalt NNRTI ravi saanud valimis oli ravivastus efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile üle viidud patsientidel 98,9% ja varasema raviga jätkanud patsientidel 97,4%; erinevus (95%CI) 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Sarnast tendentsi täheldati, kui analüüsiti retrospektiivse kohortuuringu käigus ravi varem saanud patsiente, kellel esmalt oli HIV-1 RNA <75 koopiat/ml (andmeid koguti rohkem kui 20 kuud, vt tabel 5).

**Tabel 5. Puhta viroloogilise ravivastuse säilitamine (Kaplan Meier % (standardviga) [95%CI]) 48. nädalal ravi varem saanud patsientidel, kellel algne HIV-1 RNA tase oli <75 koopiat/ml ja kelle ravim vahetati efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni vastu vastavale eelnevale retroviirusvastasele raviskeemile (Kaiser Permanente patsientide andmebaas)**

| <b>Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile eelnenud komponendid (N= 299)</b> | <b>Eelnev NNRTI--põhine raviskeem (N= 104)</b> | <b>Eelnev PI-põhine raviskeem (N= 34)</b> |
|--|--|---|
| 98,9% (0,6%)<br>[96,8%; 99,7%]   | 98,0% (1,4%)<br>[92,3%; 99,5%]                 | 93,4% (4,5%)<br>[76,2%; 98,3%]            |

Praegu puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kohta eelnevalt ravimata või eelnevalt rohkesti ravitud patsientidel. Puudub efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kellel puudub viroloogiline ravivastus esimese valiku retroviirusvastase raviskeemile või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

#### HIV ja HBV koinfektsiooniga patsiendid

Piiratud kliiniline kogemus HIV ja HBV koinfektsiooniga patsientidel osutab, et emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kasutamine retroviirusvastases kombineeritud ravis HIV-infektsiooni kontrollimiseks vähendab ka HBV DNA-d (vähenedamine vastavalt 3 log<sub>10</sub> või 4...5 log<sub>10</sub>; vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonile ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetika uurimiseks HIV-infektsiooniga patsientidel kasutati nende toimeainete eraldi ravimvormide. Ühe efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni sisaldava õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus üheaegselt manustatud ühe efavirensi 600 mg õhukese polümeerikattega tableti pluss ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli pluss ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga (ekvivalentne 300 mg tenofoviirdisoproksiiliga) tehti kindlaks pärast ühekordse annuse manustamist tühja kõhuga tervetele isikutele uuringus GS-US-177-0105 (vt tabel 6).

**Tabel 6. Uuringust GS-US-177-0105 saadud farmakokineetiliste andmete kokkuvõte**

| <b>Para-meetrid</b>                      | <b>Efavirens (n=45)</b> |                  |                        | <b>Emtritsitabiin (n=45)</b> |                  |                        | <b>Tenofoviirdisoproksiil (n=45)</b> |                  |                        |
|--|-------------------------|------------------|------------------------|------------------------------|------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------|------------------------|
|  | <b>Katse</b>            | <b>Referents</b> | <b>GMR (%) (90%CI)</b> | <b>Katse</b>                 | <b>Referents</b> | <b>GMR (%) (90%CI)</b> | <b>Katse</b>                         | <b>Referents</b> | <b>GMR (%) (90%CI)</b> |
| <b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>           | 2264,3 (26,8)           | 2308,6 (30,3)    | 98,79 (92,28; 105,76)  | 2130,6 (25,3)                | 2384,4 (20,4)    | 88,84 (84,02; 93,94)   | 325,1 (34,2)                         | 352,9 (29,6)     | 91,46 (84,64; 98,83)   |
| <b>AUC<sub>0-viimane</sub> (ng·h/ml)</b> | 125623,6 (25,7)         | 132795,7 (27,0)  | 95,84 (90,73; 101,23)  | 10682,6 (18,1)               | 10874,4 (14,9)   | 97,98 (94,90; 101,16)  | 1948,8 (32,9)                        | 1969,0 (32,8)    | 99,29 (91,02; 108,32)  |
| <b>AUC<sub>in</sub> (ng·h/ml)</b>        | 146074,9 (33,1)         | 155518,6 (34,6)  | 95,87 (89,63; 102,55)  | 10854,9 (17,9)               | 11054,3 (14,9)   | 97,96 (94,86; 101,16)  | 2314,0 (29,2)                        | 2319,4 (30,3)    | 100,45 (93,22; 108,23) |
| <b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>               | 180,6 (45,3)            | 182,5 (38,3)     |                        | 14,5 (53,8)                  | 14,6 (47,8)      |                        | 18,9 (20,8)                          | 17,8 (22,6)      |                        |

Katse: ühe fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitabelti võtmine tühja kõhuga. Referents: 600 mg efavirensi tableti, 200 mg emtritsitabiini kapsli ja 300 mg tenofoviirdisoproksiili tableti ühekordne võtmine tühja kõhuga.

Katse- ja referentsväärtused on keskmised (% variatsioonikordaja) GMR: geomeetriline vähimruutude keskmine suhe, CI= usaldusvahemik

### Imendumine

HIV-infektsiooniga patsientidel saavutati efavirensi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 5 tunniga ning püsikontsentratsiooni seisund saabus 6...7 päeva jooksul. 35 patsiendil, kellele manustati efavirensi 600 mg üks kord ööpäevas, oli tasakaaluseisundi maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ )  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [keskmine  $\pm$  standardhälve (SD) (variatsioonikordaja (%CV))], tasakaaluseisundi  $C_{min}$  oli  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) ning AUC oli  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

Emtritsitabiin imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 1..2 tundi pärast annuse manustamist. Pärast emtritsitabiini korduvate annuste suukaudset manustamist 20 HIV-infektsiooniga patsiendile oli tasakaaluseisundi  $C_{max}$   $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (keskmine  $\pm$  SD; 39%CV), tasakaaluseisundi  $C_{min}$  oli  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80%) ning AUC oli  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%) 24-tunnise manustamisintervalli jooksul.

Pärast tenofoviirdisoproksiili ühekordse 300 mg annuse suukaudset manustamist HIV-1-infektsiooniga patsientidele tühja kõhuga saabus tenofoviiri maksimaalne kontsentratsioon ühe tunni jooksul ning  $C_{max}$  ja AUC (keskmine  $\pm$  SD; %CV) väärtused olid vastavalt  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%) ja  $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  (30%). Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisoproksiilist tühja kõhuga patsientidel oli ligikaudu 25%.

### Toidu mõju

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustamist koos toiduga ei ole uuritud.

Efavirensi kapslite manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega suurenesid efavirensi keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 28% ja 79%, võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega, suurenesid pärast tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini manustamist koos rasvarikka eine või kerge einega tenofoviiri keskmine AUC vastavalt 43,6% ja 40,5% ning  $C_{max}$  16% ja 13,5%; emtritsitabiini süsteemne saadavus ei muutunud.

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni soovitatakse manustada tühja kõhuga, sest toit võib suurendada efavirensi süsteemset saadavust, mille tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Arvatakse, et pärast efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustamist tühja kõhuga on tenofoviiri süsteemne saadavus (AUC) ligikaudu 30% madalam kui üksikkomponendi tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos toiduga (vt lõik 5.1).

### Jaotumine

Efavirens seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 99%), peamiselt albumiiniga.

*In vitro* on emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja see ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200  $\mu\text{g/ml}$ . Pärast veenisisest manustamist oli emtritsitabiini jaotusruumala ligikaudu 1,4 l/kg. Pärast suukaudset manustamist jaotub emtritsitabiin laialdaselt kogu organismis. Keskmine plasma/vere kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 1,0 ja keskmine seemnevedeliku/plasma kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 4,0.

Tenofoviiri *in vitro* seonduvus inimese plasma- või seerumivalkudega on vastavalt < 0,7% ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25  $\mu\text{g/ml}$ . Pärast veenisisest manustamist oli tenofoviiri jaotusruumala ligikaudu 800 ml/kg. Pärast suukaudset manustamist jaotub tenofoviir laialdaselt kogu organismis.

### Biotransformatsioon

Uuringud inimestel ja *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et efavirens metaboliseerub peamiselt CYP-süsteemi vahendusel hüdroksüülitud metaboliitideks, millele järgneb nende metaboliitide glükuroniseerimine. Metaboliidid on HIV-1 suhtes inaktiivsed. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP3A4 ja CYP2B6 on põhilised efavirensi metabolismis osalevad isosüümid ja et efavirens inhibeerib CYP isosüüme 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* uuringutes ei inhibeerinud efavirens CYP2E1 ning inhibeeris CYP2D6 ja CYP1A2 ainult kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest tunduvalt suuremates kontsentratsioonides.

Efavirensi süsteemne saadavus plasmas võib suurenda patsientidel, kellel on CYP2B6 isosüümi homosügootne G516T geneetiline variant. Selle seose kliiniline mõju on teadmata, siiski ei saa välistada efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme võimalikku suurenemist.

Efavirens indutseerib CYP3A4 ja CYP2B6, mis omakorda indutseerivad selle enda metabolismi, mis võib olla mõne patsiendi puhul kliiniliselt oluline. 200...400 mg ööpäevaste annuste korduval manustamisel tervetele vabatahtlikele 10 ööpäeva jooksul kumuleerus ravim oodatust vähem (22%...42%) ja terminaalne poolväärtusaeg lühenes 40...55 tunnini (üksikannuse poolväärtusaeg 52...76 tundi). On tõendatud, et efavirens indutseerib ka UGT1A1. Raltegraviiri (UGT1A1 substraat) süsteemne saadavus väheneb efavirensi toimele (vt lõik 4.5, tabel 1). Kuigi *in vitro* andmed näitavad, et efavirens inhibeerib CYP2C9 ja CYP2C19, on olnud vastuolulisi teateid nii nende ensüümide substraatide süsteemse saadavuse suurenemise kui ka vähenemise kohta manustamisel koos efavirensiga *in vivo*. Koosmanustamise summaarne toime ei ole selge.

Emtritsitabiin metaboliseerub piiratud määral. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroonid (ligikaudu 4% annusest). *In vitro* uuringutes tehti kindlaks, et tenofoviirdisoproksiil ega tenofoviir ei ole CYP ensüümide substraadid. Emtritsitabiin ega ka tenofoviir ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni ravimite biotransformatsiooniga seotud CYP tähtsamatest isoensüümidest. Emtritsitabiin ei inhibeerinud ka glükuroonimise eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronültransferaasi.

### Eritumine

Efavirensil on suhteliselt pikk terminaalne poolväärtusaeg: pärast üksikannuse manustamist vähemalt 52 tundi (vt ka andmed ülalkirjeldatud bioekvivalentsuse uuringust) ja pärast korduvat manustamist 40...55 tundi. Radioaktiivselt märgistatud efavirensi annuse manustamise järgselt leiti seda uriinist 14%...34%. Muutumatu kujul eritus uriiniga vähem kui 1% annusest.

Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi. Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures ligikaudu 86% annusest eritub uriini ja ligikaudu 14% väljaheitega. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min.

Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi. Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui aktiivse tubulaartransportsüsteemi vahendusel. Pärast veenisest manustamist eritub ligikaudu 70%...80% annusest muutumatu kujul uriiniga. Tenofoviiri kliirens on keskmiselt 307 ml/min. Renaalne kliirens on hinnanguliselt 210 ml/min, mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eliminatsioonis on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil.

### Farmakokineetika erirühmades

#### *Vanus*

Eakatel patsientidel (vanus üle 65 eluaasta) ei ole efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviiri farmakokineetikat uuritud.

### *Sugu*

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane. Piiratud andmetel on naistel efavirensi süsteemne saadavus suurem, kuid nende ravimtaluvus ei ole erinev.

### *Etniline kuuluvus*

Piiratud andmetel on Aasia ja Vaikse ookeani regiooni patsientidel efavirensi süsteemne saadavus suurem, kuid nende ravimtaluvus ei ole erinev.

### *Lapsed*

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni farmakokineetikat ei ole imikutel ja lastel vanuses kuni 18 aastat uuritud (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat koosmanustamisel eraldi ravimitena või Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravimina ei ole neerukahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel uuritud.

Farmakokineetilised näitajad määrati pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse eraldi manustamist HIV-infektsioonita patsientidele, kellel oli erineva raskusastmega neerukahjustus. Neerukahjustuse raskusaste määratleti vastavalt kreatiini kliirensi algväärtusele (> 80 ml/min: normaalne neerutalitlus; 50...79 ml/min: neerutalitluse kerge häire; 30...49 ml/min: neerutalitluse mõõdukas häire; 10...29 ml/min: neerutalitluse raske häire). Emtritsitabiini keskmine (% variatsioonikordaja) süsteemne saadavus suurenes väärtuselt 12 µg•h/ml (25%) normaalse neerutalitlusega isikutel väärtusteni 20 µg•h/ml (6%) kerge neerukahjustusega patsientidel, 25 µg•h/ml (23%) mõõduka neerukahjustusega patsientidel ja 34 µg•h/ml (6%) raske neerukahjustusega patsientidel.

Tenofoviiri keskmine (% variatsioonikordaja) süsteemne saadavus suurenes väärtuselt 2185 ng•h/ml (12%) normaalse neerutalitlusega patsientidel väärtusteni 3064 ng•h/ml (30%) kerge neerukahjustusega patsientidel, 6009 ng•h/ml (42%) mõõduka neerukahjustusega patsientidel ja 15985 ng•h/ml (45%) raske neerukahjustusega patsientidel.

Hemodialüüsi vajavatel lõpp-staadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease* - ESRD) patsientidel suurenes dialüüsivahel emtritsitabiini süsteemne saadavus 72 tunni jooksul väärtuseni 53 µg•h/ml (19%) ja tenofoviiril 48 tunni jooksul väärtuseni 42857 ng•h/ml (29%).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole efavirensi farmakokineetikat uuritud. Vähem kui 1% efavirensi annusest eritub muutumatu kujul uriiniga, mistõttu on neerukahjustuse mõju efavirensi süsteemsele saadavusele tõenäoliselt minimaalne.

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens <50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab muutma emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mida ei saa teha kombinatsioontableti kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse ja HIV-infektsiooniga patsientidel ei ole efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni farmakokineetikat uuritud. Kerge maksahaigusega patsientidel tuleb Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3) ja see ei ole soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidele. Ühest üksikannuse uuringust selgus, et raske maksakahjustusega patsiendil (Childi-Pugh<sup>2</sup>-Turcotte'i klass C) pikenes poolväärtusaeg kaks korda, mis viitab ravimi palju suurema kuhjumise tõenäosusele. Korduvmanustamise uuring näitas, et kerge maksakahjustus (Childi-Pugh<sup>2</sup>-Turcotte'i klass A) ei mõjutanud efavirensi farmakokineetikat kontrollrühmaga võrreldes olulisel määral.

Andmeid ei ole piisavalt, et otsustada, kas mõõdukas või raske maksakahjustus (Childi-Pugh'-Turcotte'i klass B või C) mõjutab efavirensi farmakokineetilisi omadusi.

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega HBV-infektsioonita patsientidel. Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV-infektsiooniga isikutel sarnane tervete patsientide ja HIV-infektsiooniga patsientide omale.

Maksakahjustuse erineva raskusastmega (defineeritud vastavalt Childi-Pugh'-Turcotte'i (CPT) klassifikatsioonile) HIV-infektsioonita patsientidele manustati ühekordne annus 300 mg tenofoviirdisoproksiili. Tenofoviiri farmakokineetika maksakahjustusega patsientidel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel patsientidel ei ole vaja tenofoviirdisoproksiili annust kohandada.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### Efavirens

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud efavirensi kahjulikku toimet inimesele. Korduva doosi toksilisuse uuringutes leiti makaakidel, kellele manustati  $\geq 1$  aasta vältel efavirensi, millega saavutati ligikaudu 2 korda suuremaid keskmisi AUC-väärtusi kui inimestele soovitatava annuse korral, biliaarset hüperplaasiat. Manustamise lõpetamisel biliaarne hüperplaasia taandus. Rottidel täheldati biliaarset fibroosi. Mõnedel ahvidel, kellele manustati efavirensi  $\geq 1$  aasta vältel, täheldati krampide teket annustega, mille korral AUC-väärtused olid 4...13 korda suuremad kui inimestele soovitatava annuse puhul.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei osutunud efavirens mutageenseks või klastogeenseks. Kartsinogeensuse uuringud näitasid maksa- ja kopsukasvajate suurenenud esinemissagedust emashiirtel, aga mitte isashiirtel. Kasvajate tekkemehhanism ja potentsiaalne kliiniline olulisus inimestel ei ole teada. Kartsinogeensuse uuringute tulemused olid isashiirtel ning isas- ja emasrottidel negatiivsed.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud näitasid loote resorptsiooni suurenenud esinemissagedust rottidel. Efavirensi saanud rottidel ja küülikutel loote väärenguid ei täheldatud. Makaakidel, kellele manustati efavirensi annuseid, mille korral kontsentratsioonid vereplasmas olid võrdväärsed inimestel saavutatuga, leiti aga 3 lootel/vastsündinul 20-st väärenguid. Ühel lootel leiti anentsefaalia ja unilateraalne anoftalmia koos sekundaarse keele suurenemisega, teisel lootel oli mikrooftalmia ja kolmandal suulaelõhe.

#### Emtritsitabiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised konventsionaalsed uuringud emtritsitabiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

#### Tenofoviirdisoproksiil

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud tenofoviirdisoproksiiliga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvmanustamise toksilisuse uuringute võimaliku kliinilise tähtsusega tulemused rottidel, koertel ja ahvidel süsteemse saadavuse tasemel, mis on võrdne kliinilise süsteemse saadavusega või sellest kõrgem, hõlmasid muuhulgas toksilisust neerudele ja luudele ning seerumi fosfaadisisalduse langust. Toksilisus luudele avaladus osteomalaatsiana (ahvidel) ja LMT vähenemisena (rottidel ja koertel).

Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel tekkis toksilisus luudele süsteemse saadavuse korral, mis on  $\geq 5$  korda kõrgem süsteemsest saadavusest lastel või täiskasvanud patsientidel. Noortel nakatunud ahvidel tekkis toksilisus luudele väga suure süsteemse saadavuse korral pärast subkutaanset manustamist ( $\geq 40$  korda kõrgem kui patsientidel). Loomkatsete tulemused rottidel ja ahvidel viitavad toimeainest sõltuval fosfaadi vähendanud imendumisele soolestikust koos luu mineraalse tiheduse võimaliku sekundaarse vähenemisega.



Genotoksilisuse uuringutest ilmnusid positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused UDS- testis primaarsete roti hepatotsüütidega. *In vivo* hiire luuüdi mikrotoomade testi tulemused olid aga negatiivsed.

Kartsinogeensuse uuringud suukaudse manustamisega rottidele ja hiirtele näitasid ainult väheseid duodenaalsete kasvajate juhte hiirtel äärmiselt suure annuse puhul. Nende kasvajate teke on inimestel väga ebatõenäoline.

Reproduktiivsustoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Tenofoviirdisoproksiil vähendas siiski järglaste elumusindeksit ja kaalu peri- ja postnataalse toksilisuse uuringutes emasloomale toksilistes annustes.

#### Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon

Genotoksilisuse ja korduvtoksilisuse ühekuulistes või lühema kestusega uuringutes ei täheldatud kahe koostisaine kombinatsiooni manustamisel toksilise toime lisandumist, võrreldes eraldi toimeainete uuringutega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Naatriumlarüülsulfaat  
Magneesiumstearaat  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Talk

#### Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Talk  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist on 30 päeva.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenist keeratav kork ja induktsioonkuumutussulgur (alumiiniumfooliumiga).

Pudel sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning silikageelist niiskuseemaldajat (ümbrises).

Pakendid: kartongkarp, milles on pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja kartongkarp, milles on 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Avage pudel, surudes lastekindlale korgile ja keerates seda kellaosuti liikumisele vastupidises suunas.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

S.C. Zentiva S.A.

Bvd. Theodor Pallady, nr. 50

Sector 3

032266 Bucharest

Rumeenia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirenzum/emtritsitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiil fosfaati, mis vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30 tabletti

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Kasutada pärast esmast avamist 30 päeva jooksul. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Avamise kuupäev: [ainult välispakendil]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/17/1210/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/17/1210/002 90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [ainult välispakendil]

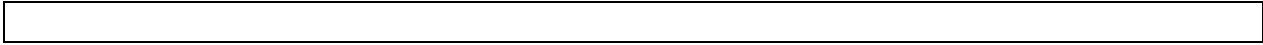
**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [ainult välispakendil]

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC [ainult välispakendil]  
SN [ainult välispakendil]  
NN [ainult välispakendil]





## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil  
(*efavirenzum/emtritsitabinum/tenofovirum disoproxilum*)

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist
3. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja milleks seda kasutatakse**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisaldab kolme toimeainet, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks:

- efavirens on mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NNRTI),
- emtritsitabiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NRTI),
- tenofoviir on nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NtRTI).

Need toimeained, mida nimetatakse ka retroviirusvastasteks ravimiteks, sekkuvad ensüümi (pöördtranskriptaasi) töösse, mis on esmavajalik viiruse paljunemiseks.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on ette nähtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks üle 18 aastastel täiskasvanutel, kes on eelnevalt saanud ravi teiste retroviirusvastaste ravimitega ning saavutanud vähemalt kolm kuud kestnud kontrolli HIV-1-infektsiooni üle. Patsientidel ei tohi olla esinenud ravivastuse puudumist eelneva HIV-vastase ravi kasutamisel.**

#### **2. Mida on vaja teada enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist**

##### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi võtta**

- **kui olete efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;**
- **kui teil on tõsine maksahaigus;**
- **kui teil on südame elektrilise erutusjuhte häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks ning põhjustab teil suure riski raskete südame rütmihäirete (pöörduvate tippude tahhükardia) tekkeks;**
- kui mõni teie pereliige (vanemad, vanavanemad, vennad või õed) on südamehäire tõttu äkki surnud või neil on kaasasündinud südamehäire.
- kui arst on teile öelnud, et teil on elektrolüütide, näiteks kaaliumi või magneesiumi sisaldus veres kõrge või madal;

- **kui te kasutate praegu** mõnda järgnevalt loetletud ravimitest (vt ka Muud ravimid ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva):
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse heinapalaviku või teiste allergiate raviks),
  - **bepriidil** (kasutatakse südamehaiguse raviks),
  - **tsisapriid** (kasutatakse kõrvetiste raviks),
  - **elbasviir/grasopreviir** (kasutatakse C-hepatiidi raviks).
  - **tungaltera alkaloidid** (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin; kasutatakse migreeni ja kobarpeavalu raviks),
  - **midasolaam või triasolaam** (kasutatakse unetuse korral),
  - **pimosiid, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks),
  - **naistepuna ürt** (*Hypericum perforatum*: taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral),
  - **vorikonasool** (kasutatakse seennakkuste raviks);
  - **flekainiid, metoprolool** (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
  - **teatavad antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
  - **triasooli tüüpi seenevastased ained;**
  - **teatavad malaariaravimid;**
  - **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks).

**Kui te kasutate mõnda nendest ravimitest, teavitage sellest kohe oma arsti.** Nende ravimite kasutamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga võivad tekkida tõsised või eluohtlikud kõrvaltoimed, samuti võib see takistada nende ravimite õiget toimet.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Selle ravimi kasutamise ajal **võite siiski HIV nakkust edasi anda**, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.
- Te peate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise ajal olema arstlikul jälgimisel.
- **Teavitage oma arsti sellest:**
  - **kui te võtate teisi ravimeid**, mis sisaldavad efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi kasutada koos nimetatud ravimitega.
  - **kui teil on või on olnud neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on probleeme neerudega. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neeruhaiguse korral.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib kahjustada neerusid. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid neerutalitluse hindamiseks. Arst võib neerutalitluse jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt lõik „Muud ravimid ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva“). Kui see on vältimatu, jälgib arst teie neerutalitluse üks kord nädalas.

- **kui teil on südame elektrilise erutusjuhte häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks**
- **kui teil on esinenud psüühikahäireid**, sealhulgas depressiooni või uimastite või alkoholi kuritarvitamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad masendus, enesetapumõtted või kummalised mõtted (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- **kui teil on esinenud krampe (tõmbused või krambihood)** või kui te saate krambivastast ravi, nt karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga. Kui te kasutate mõnda nendest ravimitest, võib arst määrata krambivastase ravimi sisaldust teie veres veendumaks, et see ei ole Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise ajal muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
- **kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud krooniline aktiivne hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksatüsistuste tekkeks. Arst võib teile teha vereanalüüsid maksatalitluse hindamiseks või määrata teile teise ravimi. **Kui teil on tõsine maksahaigus, siis ärge kasutage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't** (vt eespool lõiku 2 „Ärge kasutage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't“).

Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib arst teile hoolikalt parima raviskeemi. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kaks toimeainet, tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin, on mõningase B-hepatiidi viiruse vastase toimega, kuid emtritsitabiini kasutamine B-hepatiidi infektsiooni ravis ei ole heaks kiidetud. Pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravi katkestamist võivad teie hepatiidisümptomid ägeneda. Sel juhul määrab arst teile regulaarsete intervallidega vereanalüüse, et teie maksa talitlust kontrollida (vt lõik 3 „Kui lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise“).

- olenemata varasemast maksahaigusest võib arst otsustada teha teile regulaarseid vereanalüüse, et kontrollida teie maksa talitlust.
- **kui olete vanuses üle 65 aasta.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei ole uuritud piisaval arvul üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete vanuses üle 65 aasta ja teile on välja kirjutatud Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, jälgib arst teid hoolikalt.
- **Pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise alustamist tuleb tähelepanu pöörata järgnevale:**
  - **pööritustunne, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebatavalised unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1...2 ravipäeva jooksul ning taanduvad enamasti esimese 2...4 nädalaga.
  - **nahalööbe nähud.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib põhjustada nahalööbeid. Kui teil tekivad tõsise nahalööbe nähud villide või palavikuga, lõpetage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamine ja teavitage sellest kohe oma arsti. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise nukleosiid pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamise ajal, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamisel.
  - **põletiku või nakkuse nähud.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasematest nakkustest tingitud põletikunähud. Arvatakse,

et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma avaldunud sümptomiteta. Kui te märkate infektsiooni mis tahes sümptomeid, palun öelge seda kohe oma arstile.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Kui te märkate mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest kohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad samuti esineda neerutorukeste rakkude kahjustuste tõttu (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Rääkige oma arstile, kui teate, et põete osteoporoosi. Osteoporoosiga patsientidel on suurem luumurdude risk.

### **Lapsed ja noorukid**

- **Ärge andke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't lastele ja noorukitele,** kes on kuni 18 aasta vanused. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

### **Muud ravimid ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

**Te ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutada koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigu 2 „Ärge kasutage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't“ alguses. Nendeks on mõned tavalised ravimid ja mõned taimsed preparaadid (sh naistepuna ürt), mis võivad põhjustada tõsiseid koostoimeid.

**Teatage oma arstile** või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi samuti kasutada koos teiste ravimitega, mis sisaldavad efavirensi (välja arvatud, kui arst on seda soovitanud), emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

**Teatage oma arstile,** kui kasutate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neerusid. Näiteks on sellisteks ravimiteks:

- aminoglükosiidid, vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
- foskarnet, gantsikloviir, tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks),
- amfoteritsiin B, pentamidiin (seennakkuste raviks),
- interleukiin-2 (vähi raviks),

- mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA, luu- või lihasvalu leevendamiseks).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'1 võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete ravimitega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva või teiste ravimite sisaldus teie veres. See võib põhjustada ravimite õige toime kadumist või võimalike kõrvaltoimete süvenemist. Mõningatel juhtudel võib arst korrigeerida teie annust või määrata ravimi sisaldust veres. **Tähtis on arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimit:**

- **didanosiini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiini, võib didanosiini sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärmepõletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas ravida teid tenofoviiri ja didanosiini kombinatsiooniga.
- **teised HIV-infektsiooni ravimid.** Järgnevalt loetletud proteaasi inhibiitorid: darunaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir või ritonaviiriga potentseeritud atasanaviir või sakvinaviir. Arst võib kaaluda mõne muu ravimi määramist või proteaasi inhibiitorite annuse muutmist. Teavitage ka oma arsti, kui te manustate maravirok'i.
- **C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks kasutatavad ravimid:** elbasviir/gasopreviir, glekapreviir/pibrentasviir, sofosbuviir/velpatasviir, sofobusviir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **ravimid, mida kasutatakse lipiididesisalduse langetamiseks teie veres (nimetatakse ka statiinideks):** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib vähendada statiinide sisaldust teie veres. Arst kontrollib teie kolesteroolitaset ning kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **krambivastased ravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib vähendada krambivastase ravimi sisaldust teie veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda efavirensi, ühe Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva toimeainetest, sisaldust teie veres. Arst võib kaaluda erineva krambivastase ravimi määramist.
- **bakteriaalsete infektsioonide ravimid,** sh tuberkuloos ja AIDSiga seotud *Mycobacterium avium* kompleks: klaritromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin. Arst võib kaaluda annuse muutmist või mõne teise antibiootikumi kasutamist. Lisaks võib arst kaaluda efavirensi lisaannuse manustamist HIV-infektsiooni raviks.
- **seennakkuste ravimid (seentevastased ravimid):** itrakonasool või posakonasool. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib vähendada itrakonasooli või posakonasooli sisaldust teie veres. Arst võib kaaluda erineva seentevastase ravimi kasutamist.
- **malaariaravimid:** atovakuoon/proguaniil või artemeeter/lumefantriin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib vähendada atovakuooni/proguaniili või artemetri/lumefantriini taset teie veres.
- **hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, nt antibeebipillid, süstitav kontratseptiiv (nt Depo-Provera) või rasestumisvastane implantaat (nt Implanon).** Peate kasutama ka usaldusväärset kontratseptiooni barjäärimeetodit (vt lõik „Rasedus ja imetamine“). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib vähendada hormonaalse rasestumisvastase vahendi toimet. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva üheks toimeaineks olevat efavirensi manustanud naistel on esinenud rasestumisvastase implantaadi kasutamise ajal rasedusi; kuigi pole kinnitatud, et efavirens võiks põhjustada rasestumisvastase vahendi puudulikku toimimist.
- **sertraliin,** depressiooniravim, sest arst võib muuta sertraliini annust.
- **bupropioon,** depressiooniravim või suitsetamise mahajätmist toetav ravim, sest arstil võib osutada vajalikuks muuta teie bupropiooni annust.
- **diltiaseem ja sarnased ravimid (nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks).** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravi alustamisel võib arstil osutada vajalikuks kohandada teie kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **ravimid, mida kasutatakse organsiiriku äratõukamise vältimiseks (nimetatakse ka immunosupressandid),** nt tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus. Kui te alustate või lõpetate

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist, jälgib teie arst tähelepanelikult immunosupressandi taset vereplasmas ja võib selle annust kohandada.

- **varfariin või atsenokumarool** (ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise vähendamiseks). Arstil võib osutada vajalikuks kohandada teie varfariini või atsenokumarooli annust.
- **hõlmikpuu ekstraktid** (taimne ravim).
- **metamisool**, ravim mida kasutatakse valu ja palaviku raviks.
- **prasikvanteel**, ravim mida kasutatakse teatud parasiitnakkuste raviks.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

**Ravi ajal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ja 12 nädala jooksul pärast ravi ei tohi naised rasestuda.** Arst võib teha teile rasedustesti, veendumaks enne ravi alustamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga, et te ei ole rase.

**Kui te võite ravi ajal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga rasestuda**, peate kasutama usaldusväärset barjäärimeetodit (nt kondoomi) koos teiste rasestumisvastase meetoditega, nagu suukaudsed tabletid või muud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt implantaadid, süstid). Efavirenz, üks Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva toimeainetest, võib püsida teie veres teatud aja jooksul pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peate jätkama eespool kirjeldatud rasestumisvastaste vahendite kasutamist 12 nädala jooksul pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise lõpetamist.

**Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, tohite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutada ainult juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et see on hädavajalik.

Tõsiseid vääringuid on täheldatud loodetel loomkatsetes ja raseduse ajal efavirensi saanud naiste vastsündinutel.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'i, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid (NRTI), kaalus kaitse HIV'i eest üles kõrvaltoimete riski.

**Ärge imetage last ravi ajal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga.** Nii HIV kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva koostisained võivad rinnapiima kaudu lapsele üle kanduda ja põhjustada tõsist kahjustust.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võib põhjustada pööratud tunnet, keskendumishäireid ja uimasust.** Nimetatud nähtude ilmnemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisaldab naatriumi.**

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Soovitav annus on:**

Üks tablett ööpäevas suukaudselt. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't tuleb võtta tühja kõhuga (üldiselt määratletud kui 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki), soovitatavalt vahetult enne magamaminekut. See võib muuta mõned kõrvaltoimed (nt pööritustunne, uimasus) vähem häirivaks. Neelake Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alla tervelt koos veega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't tuleb kasutada üks kord ööpäevas.

Kui arst otsustab lõpetada ühe Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva koostisaine kasutamise, võite saada efavirensi, emtritsitabiini ja/või tenofoviirdisoproksiili eraldi või koos teiste ravimitega HIV-infektsiooni raviks.

**Kui te kasutate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't rohkem kui ette nähtud**

Kui te manustate kogemata liiga palju Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablette, võib teil olla suurem tõenäosus selle ravimi võimalike kõrvaltoimete (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“) tekkimiseks. Pöörduge nõu küsimiseks oma arsti poole või lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tablettide pudel endaga kaasa, siis on teil lihtsam selgitada, mida te manustasite.

**Kui te unustate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutada**

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva annust manustamata.

**Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva annus jääb vahele ja ravimi kasutamise tavapärasest ajast on möödunud vähem kui 12 tundi**, võtke see niipea kui võimalik ning seejärel manustage järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal.

**Juhul, kui järgmise annuse kasutamise aeg on juba peaaegu saabunud** (selleni on jäänud vähem kui 12 tundi), jätke vahelejäänud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

**Kui te oksendasite tableti välja (1 tunni jooksul pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamist)**, siis võtke teine tablett. Ärge oodake järgmise annuse kasutamise ajani. Kui oksendasite hiljem kui 1 tund pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist, ei ole vaja teist tabletti manustada.

**Kui te lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise**

**Ärge lõpetage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga manustamise lõpetamine võib tõsiselt mõjutada teie reageerimist edaspidisele ravile. Kui te olete ravi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga lõpetanud, pidage arstiga nõu enne, kui alustate uuesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablettide kasutamist. Kui teil on probleeme või kui teie annus vajab kohaldamist, võib arst määrata teile Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva toimeained eraldi preparaatina.

**Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablettide varu hakkab otsa lõppema**, küsige arstilt retsept ja ostke ravimit apteegist juurde. See on väga tähtis, sest kui ravi isegi lühiajaliselt lõpetada, võib viiruse hulk hakata suurenema. Seejärel on viirust raskem ravida.

**Kui teil on HIV-infektsioon ja B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada ravi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnel patsiendil on pärast emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili (kaks kolmest Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva toimeainest) kasutamise lõpetamist ilmnenud verenäitajad või sümptomid, mis osutavad hepatiidi ägenemisele. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravi lõpetamisel võib arst soovitada teil taas alustada B-hepatiidi ravi. Te võite vajada maksatalitluse kontrollimiseks vereanalüüsi 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Osadel kaugelearenenud



maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole ravi lõpetamine soovitatav, sest see võib viia hepatiidi ägenemiseni ning võib olla eluohtlik.

Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti sümptomitest, mida te seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja suhkruisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### Võimalikud tõsised kõrvaltoimed – rääkige neist kohe oma arstile

- **laktatsidoos** (ülemäärane hulk piimhapet veres) on **harv** (võib tekkida 1 patsiendil 1000-st), aga tõsine kõrvaltoime, mis võib olla eluohtlik. Järgmised kõrvalnähud võivad olla laktatsidoosi nähud:
  - sügav kiire hingamine,
  - uimasus,
  - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

**Kui kahtlustate endal laktatsidoosi, võtke viivitamata ühendust oma arstiga.**

#### Muud võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed tekivad **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem; vt lõik 2);
- näo, huulte, keele või kõri paistetus;
- vihane käitumine, enesetapumõtted, veidrased mõtted, paranoia, võimetus selgelt mõelda, meeleolumuutused, nägemis- või kuulmishallutsinatsioonid, enesetapukatsed, isiksusemuutus (psühhoos), katatonia (seisund, mille puhul patsient jääb mõneks ajaks liikumatuks ja sõnatuks);
- kõhunäärme põletikust põhjustatud kõhuvalu;
- unustamine, segasus, krambihood, seosetu kõne, värisemine;
- maksapõletikust põhjustatud naha või silmade kollasus, sügelemine või kõhuvalu;
- neerutorukeste kahjustused.

Lisaks ülaltoodutele kuuluvad psühhiaatriliste kõrvaltoimete alla luulud (eksiarvamused), neuroos. Mõned patsiendid on sooritanud enesetapu. Need probleemid kipuvad sagedamini tekkima patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud psüühikahäireid. Alati teavitage viivitamatult oma arsti nende sümptomite ilmnemisest.

Maksaga seotud kõrvaltoimed: kui olete ühtlasi nakatunud B-hepatiidi viirusega, võib teie hepatiit pärast ravi lõppemist süveneda (vt lõik 3).

Järgmised kõrvaltoimed on **harvad** (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 1000-st):

- maksapuudulikkus, mis mõningatel juhtudel võib põhjustada surma või viia maksa siirdamiseni. Enamik juhte esines eelneva maksahaigusega patsientidel, aga mõnel juhul ka ilma eelneva maksahaiguseta patsientidel;
- neerupõletik, rohke uriinieritus ja janu tunne;

- neeruprobleemidest, sh neerupuudulikkusest põhjustatud seljavalu. Teie arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida neerude talitlust;
- luude pehmenemine (koos luuvaluga ning mõnikord luumurruga), mis võib tekkida neerutorukeste rakkude kahjustuse tagajärjel;
- maksa rasvumine.

**Kui te arvate, et teil võib esineda mõni nendest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige oma arstiga.**

### **Kõige sagedamad kõrvaltoimed**

Järgnevad kõrvaltoimed on **väga sagedad** (võivad tekkida rohkem kui 1 patsiendil 10-st)

- peapööritus, peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine;
- lööbed (sh punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja naha paistetusega), mis võivad olla allergilised reaktsioonid;
- nõrkustunne.

Analüüsid võivad samuti näidata:

- fosfaatide sisalduse vähenemist veres;
- kreatiini kinaasi sisalduse suurenemist veres, mis võib põhjustada lihasvalu ja nõrkust.

### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Järgmised kõrvaltoimed on **sagedased** (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 10-st):

- allergilised reaktsioonid;
- koordinatsiooni- ja tasakaalu häired;
- mure- või masendustunne;
- unehäired, ebatavalised unenäod, keskendumisraskused, uimasus;
- valu, kõhuvalu;
- seedehäired, mis tekitavad söömisjärgset ebamugavustunnet, puhitustunnet, kõhugaase;
- isupuudus;
- väsimus;
- sügelemine;
- nahavärvuse muutused, sh naha tumenemine laiguti, mis sageli algab kätelt ja jalataldadelt.

Analüüsid võivad samuti näidata:

- valgete vereliblede vähesust (valgete vereliblede vähesus võib muuta teid nakkustele vastuvõtlikumaks);
- maksa ja kõhunäärme talitluse häireid;
- rasvhapete (triglütseriidid), bilirubiini- või suhkrusisalduse suurenemist veres.

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1 patsiendil 100-st):

- lihaskoe lagunemine, lihasvalu või –nõrkus;
- aneemia (punaste vereliblede vähesus);
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo); vilin, tirisemine või muu püsiv müra kõrvus;
- ähmane nägemine;
- külmavärinad;
- rindade suurenemine meestel;
- vähenenud seksuaaltung;
- kuumahood;
- suukuivus;
- suurenenud isu.

Analüüsid võivad samuti näidata:

- kaaliumisisalduse vähenemist veres;
- kreatiniinisalduse suurenemist veres;

- valku uriinis;
- kolesteroolisisalduse tõusu veres.

Lihaskoe lagunemine, luude pehmenemine (kaasnevad luuvalud ning mõnikord esinevad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja kaaliumi või fosfaatide sisalduse vähenemine veres võib esineda neerutorukeste rakkude kahjustuste tõttu.

Järgmised kõrvaltoimed on **harvad** (need võivad tekkida kuni 1 patsiendil 1000-st):

- sügelev nahalööve kokkupuutel päikesevalgusega.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kasutage pärast esmast avamist 30 päeva jooksul. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoidke originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoidke pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisaldab**

- Toimeained on efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiil fosfaati, mis vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.
- Tableti teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, talk.
- Tableti õhukese polümeerikatte abiained on polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

### **Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva välja näeb ja pakendi sisu**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tabletid on ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid. Pudelil on 30 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tabletti (koos silikageelist niiskuseemaldajaga, mis tuleb jätta tablettide kaitsmiseks pudelisse). Silikageelist niiskuseemaldaja (kuivatusaine) on eraldi ümbrises ja seda ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmise suurusega pakendid: välispakend, mis sisaldab 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakend, mis sisaldab 3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja:**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

**Tootja:**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**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

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021 .304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.