

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata v obliki dizoproksiltenofovirata fosfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta).

Rožnate, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velikosti približno 20,0 x 10,7 mm.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je fiksna kombinacija odmerkov efavirena, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata. Indicirano je za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti-1 (HIV-1) pri odraslih, starih več kot 18 let, z virološko supresijo (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) pri obstoječem kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju, ki ga prejemajo več kot tri mesece. Pri bolnikih ni smelo pri nobenem predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju priti do virološke odpovedi. Pred uvedbo prvega protiretrovirusnega zdravljenja je treba vedeti, da bolniki nimajo sevov virusa z mutacijami, odgovornimi za pomembno odpornost na katero od učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

Dokaz o koristi kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat temelji predvsem na podatkih, pridobljenih v 48-tedenski klinični študiji, v kateri so bolniki s stabilno virološko supresijo, ki so se zdravili s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, prešli na efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 5.1). Podatkov iz kliničnih študij s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, ki se še niso zdravili ali pa so se zdravili že z veliko zdravili, trenutno ni na voljo.

Podatkov, ki podpirajo kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat in druga protiretrovirusna zdravila, ni na voljo.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora začeti zdravnik z izkušnjami pri obravnavanju okužb z virusom HIV.

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je ena tableta peroralno enkrat na dan.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva v roku 12 ur, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva čim prej in nadaljuje z običajnim urnikom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik izpuščenega odmerka ne vzame, temveč nadaljuje z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

Če bolnik tableto izbruha v 1 uri po zaužitju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, mora vzeti še eno tableto zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva. Če bolnik tableto izbruha več kot 1 uro po zaužitju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, mu ni treba vzeti še enega odmerka.

Priporoča se jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva na prazen želodec, saj lahko hrana poveča izpostavljenost efavirenu, kar lahko poveča pogostnost neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Za izboljšanje prenosljivosti glede neželenih učinkov efavirena na živčevje priporočamo odmerjanje zvečer pred spanjem (glejte poglavje 4.8).

Po zaužitju kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata na prazen želodec je pričakovana izpostavljenost (AUC) tenofovirju približno za 30 % manjša kot pri zaužitju samega dizoproksiltenofovirata s hrano (glejte poglavje 5.2). Podatki o kliničnem pomenu zmanjšanja farmakokinetične izpostavljenosti niso na voljo. Pričakuje se lahko, da bo pri bolnikih z virološko supresijo klinični pomen tega zmanjšanja omejen (glejte poglavje 5.1).

Kadar je indicirana prekinitev zdravljenja z eno izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ali če je prilagoditev odmerka nujna, so efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat na voljo tudi kot ločena zdravila. Prosimo, glejte Povzetke glavnih značilnosti teh posameznih zdravil.

Ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba upoštevati dolgi razpolovni čas efavirena (glejte poglavje 5.2) ter dolgi znotrajcelični razpolovni čas tenofovirja in emtricitabina. Zaradi razlik pri teh parametrih med posameznimi bolniki in skrbi zaradi razvoja odpornosti je treba upoštevati smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV hkrati z razlogom za prekinitev zdravljenja.

#### *Prilagoditev odmerka*

Če se zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali večjo, je treba razmisliti o dodatnem odmerku 200 mg efavirena na dan (skupno 800 mg) (glejte poglavje 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Pri starejših bolnikih je treba zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

##### *Okvara ledvic*

Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) < 50 ml/min) ne priporočamo. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebna prilagoditev intervala odmerjanja emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Jetrna okvara*

Farmakokinetike efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z jetrno okvaro niso raziskovali. Bolniki z blago jetrno boleznijo (razreda A po Child-Pugh-Turcotteovi (CPT) lestvici) lahko prejemajo normalne priporočene odmerke kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Bolnike je treba pozorno spremljati glede neželenih učinkov, zlasti na živčevje, povezanih z efavirenom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Če se jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva preneha pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV, je treba bolnike skrbno nadzorovati glede možnih znakov poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri otrocih starih do 18 let še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

#### Način uporabe

Tableta zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se pogoltne cela, z vodo, enkrat na dan.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda jetrna okvara (razreda C po lestvici CPT) (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali alkaloidi rženih rožičkov (na primer ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom). Kompeticija efavirenza za citokrom P450 (CYP) 3A4 lahko povzroči zaviranje presnove in morebitne resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke (na primer srčne aritmije, dolgotrajno sedacijo ali depresijo dihanja) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z elbasvirjem/grazoprevirjem zaradi pričakovanega pomembnega zmanjšanja koncentracije elbasvirja/grazoprevirja v plazmi. Ta učinek je posledica indukcije CYP3A4 ali P-gp, ki jo povzroči efavirenz, in ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka elbasvirja/grazoprevirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z vorikonazolom. Efavirenz pomembno zmanjša koncentracijo vorikonazola v plazmi, vorikonazol pa sočasno pomembno poveča koncentracijo efavirenza v plazmi. Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, torej se odmerek efavirenza ne more spremeniti (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker obstaja tveganje za zmanjšanje koncentracije efavirenza v plazmi in zmanjšanje njegovega kliničnega učinka (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri bolnikih z:

- družinsko anamnezo nenadne smrti ali prirojenega podaljšanja intervala QTc na elektrokardiogramu ali s katerim koli drugim kliničnim stanjem, za katerega je znano, da podaljša interval QTc,
- anamnezo simptomatskih srčnih aritmij ali s klinično pomembno bradikardijo ali s kongestivnim srčnim popuščanjem skupaj z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.
- hudo motnjo elektrolitskega ravnotežja, npr. hipokaliemijo ali hipomagneziemijo.

Sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (proaritmično delovanje).

Med taka zdravila sodijo:

- antiaritmiki razreda IA in III,
- nevroleptiki, antidepresivi,
- določeni antibiotiki, vključno z učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki,
- določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,

- določeni antimalariki,
- metadon (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, zato se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo iste učinkovine: emtricitabin ali dizoproksiltenofovirat.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne sme sočasno uporabljati z zdravili, ki vsebujejo efavirenz, razen če je to treba za prilagoditev odmerka, npr. z rifampicinom (glejte poglavje 4.2). Zaradi podobnosti z emtricitabinom se zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno z adefovirdipivoksilatoma ali z zdravili, ki vsebujejo alafenamidtenofovirat.

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira in didanozina ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo, saj se pričakuje, da se bodo koncentracije velpatasvirja in voksilaprevirja v plazmi po sočasni uporabi z efavirenzom zmanjšale, kar lahko povzroči zmanjšanje terapevtskega učinka sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o varnosti in učinkovitosti efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ni na voljo.

Sočasne uporabe izvlečkov ginka (*Ginkgo biloba*) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

##### Prehod od režima protiretrovirusnega zdravljenja na osnovi zaviralcev proteaz (ZP)

Trenutno razpoložljivi podatki kažejo, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z režimom protiretrovirusnega zdravljenja na osnovi zaviralcev proteaz (ZP), po prehodu na zdravljenje z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom lahko odziv na zdravljenje zmanjša (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba skrbno nadzirati morebitno večanje virusnega bremena. Ker se profil varnosti efavirenza razlikuje od profila varnosti zaviralcev proteaz je treba bolnike nadzirati tudi glede pojava neželenih reakcij.

##### Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki prejemajo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat ali katero koli drugo protiretrovirusno zdravljenje, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV, zato morajo ostati pod skrbnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z boleznimi, povezanimi s HIV.

##### Vpliv hrane

Pri uporabi zdravila efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira skupaj s hrano se lahko poveča izpostavljenost efavirenzu (glejte poglavje 5.2) in lahko pride do povečanja pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8.). Priporočamo, da se zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva jemlje na prazen želodec, po možnosti pred spanjem.

## Bolezni jeter

Farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti zdravila efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih s pomembnimi obstoječimi jetrnimi boleznimi niso ugotovili (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) in se ne priporoča pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Efavirenz predvsem presnavlja sistem CYP, zato je pri uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva pri bolnikih z blago jetrno okvaro potrebna previdnost. Pri teh bolnikih je treba pozorno spremljati neželene učinke efavirenza, zlasti simptome v živčevju. Za ocenjevanje njihove jetrne bolezni je treba v rednih presledkih opravljati laboratorijske preiskave (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z obstoječo motnjo delovanja jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, je pogostnost nepravilnosti v delovanju jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART – combination antiretroviral therapy) večja, zato jih je treba spremljati skladno s standardno prakso. Če obstaja dokaz za poslabšanje jetrne bolezni ali če se pojavijo trdovratna zvišanja serumskih transaminaz na več kot 5-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, je treba pretehtati korist nadaljevanja zdravljenja z zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom in možna tveganja pomembne toksičnosti za jetra. Pri takih bolnikih je treba pretehtati možnost prekinitve ali prenehanja zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje jetrnih encimov priporočamo tudi pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, povezana s toksičnostjo za jetra.

### *Jetrne dogodki*

Iz obdobja po začetku trženja obstajajo poročila o jetrni odpovedi, ki se je pojavila pri bolnikih brez predhodno obstoječe bolezni jeter ali drugih opredeljivih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.8). Pri vseh bolnikih je treba razmisliti o nadziranju jetrnih encimov, ne glede na predhodni obstoj jetrne disfunkcije ali drugih dejavnikov tveganja.

### *Bolniki s sočasno okužbo z virusom HIV in s hepatitisom B (HBV) ali C (HCV)*

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo zdravljenje CART, je tveganje za hude in potencialno smrtne neželene učinke v jetrih povečano.

Zdravniki morajo za optimalno obravnavo okužbe z virusom HIV pri bolnikih, sočasno okuženih s HBV, upoštevati trenutne smernice za zdravljenje okužbe s HIV.

Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju hepatitisa B ali C glejte ustrezne Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Varnosti in učinkovitosti zdravila efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri zdravljenju kronične okužbe s HBV niso raziskovali. Pri farmakodinamičnih študijah samostojnega in kombiniranega zdravljenja z emtricitabinom in tenofovirjem so ugotovili delovanje proti HBV (glejte poglavje 5.1). Omejene klinične izkušnje kažejo, da emtricitabin in dizoproksiltenofovirat v protiretrovirusnem kombiniranem zdravljenju za nadzor okužbe s HIV kažeta delovanje proti HBV. Prekinitiv zdravljenja z zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV je lahko povezana s hudim akutnim poslabšanjem hepatitisa. Bolnike s sočasno okužbo s HIV in HBV, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom, je treba skrbno nadzorovati s kliničnim in laboratorijskim sledenjem vsaj še štiri mesece po prekinitvi zdravljenja z zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom. Mogoče bo upravičena ponovna uvedba zdravljenja hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo ali cirozo jeter prekinitiv zdravljenja ni priporočljiva, poslabšanje hepatitisa po zdravljenju namreč lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

## Podaljšanje intervala QTc

Pri uporabi efavirena so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri uporabi pri bolnikih z večjim tveganjem za torsade de pointes ali pri sočasni uporabi z zdravilom, ki ima znano tveganje za torsade de pointes, je treba razmisliti o alternativah zdravljenju. Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva.

## Psihiatrični simptomi

Pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, so poročali o psihiatričnih neželenih učinkih. Videti je, da je pri bolnikih s psihiatričnimi boleznimi v anamnezi, tveganje za resne psihiatrične neželene učinke večje. Zlasti huda depresija je bila pogostejša pri bolnikih z depresijo v anamnezi. V postmarketinškem obdobju so poročali tudi o hudi depresiji, smrti zaradi samomora, blodnjah, vedenju, podobnem psihozam in katatoniji. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava simptomov, kot so huda oblika depresije, psihoza ali misel na samomor, nemudoma posvetujejo z zdravnikom, ki bo ocenil, ali so simptomi povezani z jemanjem efavirena, in odločil, ali je tveganje nadaljevanja zdravljenja z efavirenzom večje od koristi (glejte poglavje 4.8).

## Simptomi živčevja

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli 600 mg efavirena na dan, so pogosto poročali o neželenih učinkih, ki so med drugim vključevali naslednje simptome: omotico, nespečnost, somnolenco, motnje koncentracije in nenormalne sanje. Omotico so opazili tudi v kliničnih študijah z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom. V kliničnih študijah z emtricitabinom so poročali tudi o glavobolu (glejte poglavje 4.8). Simptomi živčevja, povezani z uporabo efavirena, se navadno pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dnevih zdravljenja in na splošno minejo po prvih dveh do štirih tednih. Bolnikom je treba povedati, da se bodo ti običajni simptomi, če se pojavijo, najverjetneje z nadaljevanjem zdravljenja izboljšali in ne napovedujejo poznejšega pojava katerih koli manj pogostih psihiatričnih simptomov.

## Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z efavirenzom, so opazili konvulzije, navadno pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi. Pri bolnikih, ki sočasno prejema antikonvulzive, ki se primarno presnavljajo v jetrih, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, bo morda treba občasno spremljati plazemske koncentracije. V študiji interakcij med zdravili so se plazemske koncentracije karbamazepina zmanjšale pri sočasni uporabi karbamazepina z efavirenzom (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi je potrebna previdnost.

## Ledvična okvara

Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro ne priporočamo (očistek kreatinina < 50 ml/min). Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebna prilagoditev odmerkov emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva se je treba izogibati pri sočasni ali nedavni uporabi nefrotoksičnih zdravil. Če se sočasni uporabi zdravila efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata in nefrotoksičnih zdravil (npr. aminoglikozidov, amfotericina B, foskarneta, ganciklovirja, pentamidina, vankomicina, cidofovirja, interlevkina-2) ni mogoče izogniti, je treba ledvično funkcijo nadzorovati tedensko (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, zdravljenih s dizoprosiltenofoviratom in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva z NSAID je treba ustrezno nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri klinični uporabi dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je priporočljivo določiti kreatininski očistek pri vseh bolnikih in spremljati delovanje ledvic (očistek kreatinina in koncentracija fosfatov v serumu) po dveh do štirih tednih zdravljenja, po treh mesecih zdravljenja in zatem vsake tri do šest mesecev pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za ledvice. Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic v anamnezi ali pri bolnikih s tveganjem za motnje v delovanju ledvic, je treba pogosteje spremljati delovanje ledvic.

Če je pri katerem koli bolniku, ki prejema zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, koncentracija fosfata v serumu  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) ali če se očistek kreatinina zmanjša na  $< 50$  ml/min, je treba delovanje ledvic znova oceniti v enem tednu, vključno z meritvami koncentracije glukoze v krvi, kalija v krvi in glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Ker je Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva kombinirano zdravilo, spreminjanje intervala odmerjanja posameznih učinkovin ni mogoče, zato je treba pri bolnikih s potrjenim kreatininskim očistkom  $< 50$  ml/min ali zmanjšano koncentracijo fosfata v serumu na  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l) zdravljenje prekiniti. O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog. Kadar je indicirana prekinitve zdravljenja z eno izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ali če je prilagoditev odmerka nujna, so na voljo efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat v ločenih zdravilih.

#### Učinki na kosti

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo, ki jo povzroča dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG). V 144-tedenski nadzorovani klinični študiji (GS-99-903), v kateri so primerjali dizoproksiltenofovirat s stavudinom v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so v obeh skupinah opazili majhno zmanjšanje MGK v kolku in hrbtenici. Po 144 tednih so bila zmanjšanja MGK hrbtenice in spremembe kostnih bioloških označevalcev glede na izhodiščno vrednost pri skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat, pomembno večje. Zmanjšanje MGK v kolku je bilo v tej skupini pomembno večje v prvih 96 tednih. Vendar pa v 144 tednih te študije ni bilo povečanega tveganja za zlome ali dokazov za klinično pomembne kostne anomalije.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MGK opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom kot del režima, ki je vseboval okrepljenega zaviralca proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoproksiltenofovirata na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Ob sumu na kostne anomalije ali njihovem odkritju je treba pridobiti ustrezno strokovno mnenje.

#### Kožne reakcije

Pri posameznih učinkovinah zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva so poročali o blagem do zmernem izpuščaju. Izpuščaj, povezan z efavirenzom, se po navadi izboljša z



nadaljevanjem zdravljenja. Ustrezni antihistaminiki in/ali kortikosteroidi lahko izboljšajo prenosljivost in pospešijo izginotje izpuščaja.

O hudem izpuščaju, ki ga spremljajo mehurji, vlažna deskvamacija ali ulceracija, so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzom (glejte poglavje 4.8). Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %. Jemanje zdravila

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije hud izpuščaj, ki ga spremljajo mehurji, deskvamacija, težave s sluznico ali zvišana telesna temperatura. Izkušnje z efavirenzom pri bolnikih, ki so prenehali jemati druga protiretrovirusna zdravila razreda NNRTI, so omejene. Uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne priporoča pri bolnikih, ki so med jemanjem NNRTI že imeli življenjsko nevarne kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

### Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi zdravljenja CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne splošne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (nekoč znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli vnetne simptome je treba oceniti in po potrebi uvesti zdravljenje.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo zdravljenju CART. Bolnikom je treba

svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Bolniki z mutacijami virusa HIV-1

Uporabi efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata se je treba izogibati pri bolnikih, ki so okuženi z virusom HIV-1 z mutacijami K65R, M184V/I ali K103N (glejte poglavji 4.1 in 5.1).

### Starejši

Kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Pri starejših bolnikih je bolj verjetno, da imajo zmanjšano delovanje jeter ali ledvic, zato je pri uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva pri starejših bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva vsebuje efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, zato se pri njegovi uporabi lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. Študije interakcij s temi učinkovinami so opravili samo pri odraslih.

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, zato se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo učinkovini emtricitabin ali dizoproksiltenofovirat. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne sme sočasno uporabljati z zdravili, ki vsebujejo efavirenz, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka, npr. z rifampicinom (glejte poglavje 4.2). Zaradi podobnosti z emtricitabinom se zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin. Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati skupaj z adefovirdipivoksilatatom ali z zdravili, ki vsebujejo alafenamidtenofovirat.

Efavirenz *in vivo* inducira encime CYP3A4, CYP2B6 in UGT1A1. Plazemske koncentracije spojin, ki so substrati teh encimov, se lahko znižajo pri sočasni uporabi z efavirenzom. Efavirenz je morda induktor encimov CYP2C19 in CYP2C9; vendar so *in vitro* opazili tudi zaviranje in neto učinek sočasne uporabe s substrati teh encimov ni razjasnjen (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba efavirenza in metamizola, ki je induktor presnovnih encimov, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij efavirenza z morebitnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola in efavirenza potrebna previdnost; kot je primerno, je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravila.

Izpostavljenost efavirenzu se lahko poveča, kadar se uporablja z zdravili (npr. z ritonavirjem) ali hrano (npr. s sokom grenivke), ki zavirajo delovanje encimov CYP3A4 ali CYP2B6. Snovi ali pripravki rastlinskega izvora (npr. izvlečki ginka in šentjanževke), ki inducirajo ta encima, lahko pripomorejo k zmanjšanju plazemske koncentracije efavirenza. Sočasna uporaba s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba izvlečkov ginka ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Študije *in vitro* in klinične študije farmakokinetičnih interakcij so pokazale, da je možnost za interakcije, pri katerih posreduje CYP in vključujejo emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, z drugimi zdravili majhna.

## Interakcije s kanabinoidnimi testi

Efavirenz se ne veže na kanabinoidne receptorje. Pri nekaterih presejalnih testih, izvedenih pri neokuženih prostovoljcih in prostovoljcih, okuženih z virusom HIV, ki so dobivali efavirenz, so poročali o lažno pozitivnih kanabinoidnimi urinskih testih. V teh primerih je priporočeno izvesti potrjevalne preskuse, z bolj specifično metodo, kot je plinska kromatografija/masna spektrometrija.

## Kontraindikacije za sočasno uporabo

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se ne sme uporabljati sočasno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimizidom, bepridilom ali alkaloidi rženih rožičkov (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom), ker bi zaviranje njihove presnove lahko povzročilo hude, življenjsko nevarne neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

### *Elbasvir/grazoprevir*

Sočasna uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva z elbasvirjem/grazoprevirjem je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.3 in preglednico 1).

### *Vorikonazol*

Sočasna uporaba standardnih odmerkov efavirenza in vorikonazola je kontraindicirana. Ker je zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, se odmerek efavirenza ne more spremeniti, zato se vorikonazol in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne smeta uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.3 in preglednico 1).

### *Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)*

Sočasna uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in šentjanževke ali pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, je kontraindicirana. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracije efavirenza v plazmi zaradi indukcije presnovnih encimov in/ali transportnih proteinov. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj z njenim jemanjem preneha. Nato je treba preveriti koncentracije virusa ter koncentracije efavirenza, če je mogoče. Koncentracije efavirenza se lahko ob prekinitvi jemanja šentjanževke povečajo. Induktivni učinek šentjanževke lahko traja vsaj še 2 tedna po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

### *Zdravila, ki podaljšajo interval QT:*

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je kontraindicirano pri sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QTc in lahko vodijo v torsade de pointes, kot so: antiaritmiki razreda IA in III, nevroleptiki in antidepresivi, določeni antibiotiki, vključno z nekaterimi učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki, določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, določeni antimalariki in metadon (glejte poglavje 4.3).

## Odsvetovane kombinacije z drugimi zdravili

### *Atazanavir/ritonavir*

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje atazanavirja/ritonavirja v kombinaciji z zdravilom efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom. Zato sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne priporočamo (glejte preglednico 1).

### *Didanozin*

Sočasne uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in didanozina ne priporočamo (glejte preglednico 1).

### *Sofosbuvir/velpatasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir*

Sočasne uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4 in preglednico 1).

### *Zdravila, ki se izločajo skozi ledvice*

Emtricitabin in tenofovir se izločata predvsem skozi ledvice, zato sočasna uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), lahko zviša serumske koncentracije emtricitabina, tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se je treba izogibati pri sočasni ali nedavni uporabi nefrotoksičnih zdravil. Med takimi zdravili so tudi aminoglikozidi, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2 (glejte poglavje 4.4).

### *Prazikvantel*

Sočasna uporaba z efavirenzom ni priporočljiva zaradi pomembnega zmanjšanja koncentracij prazikvantela v plazmi, s tveganjem neuspeha zdravljenja zaradi povečane presnove efavirenta v jetrih. Če je kombinacija potrebna, je mogoče razmisliti o povečanju odmerka prazikvantela.

### Druge interakcije

Interakcije med zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ali posameznimi učinkovinami zdravila in drugimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom „↑“, zmanjšanje z „↓“, brez spremembe z „↔“). 90-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

### **Preglednica 1: Interakcije med zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ali posameznimi učinkovinami zdravila in drugimi zdravili**

<b>Učinkovine po terapevtskih področjih</b>	<b>Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ</b>		
<b>Protivirusne učinkovine proti virusu HIV</b>		
<b>Zaviralci proteaze</b>		
atazanavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat (300 mg dnevno/100 mg dnevno/245 mg dnevno)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10)  Sočasna uporaba atazanavirja/ritonavirja s tenofovirjem je povzročila povečanje izpostavljenosti tenofovirju. Večje koncentracije tenofovirja bi lahko okrepile neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z motnjami delovanja ledvic.	Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne priporočamo.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<p>atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg dnevno/100 mg dnevno/600 mg dnevno, vse zaužite s hrano)</p> <p>atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg dnevno/200 mg dnevno/600 mg dnevno, vse zaužite s hrano)</p>	<p>atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % do ↑ 10 %) C<sub>max</sub>: ↑ 17 %* (↑ 8 do ↑ 27) C<sub>min</sub>: ↓ 42 %* (↓ 31 do ↓ 51)</p> <p>atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 % do ↑ 26 %) C<sub>max</sub>: ↔*/** (↓ 5 % do ↑ 26 %) C<sub>min</sub>: ↑ 12 %*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4). * V primerjavi z atazanavirjem 300 mg/ritonavirjem 100 mg dnevno zvečer brez efavirenza. Upad C<sub>min</sub> atazanavirja lahko negativno vpliva na njegovo učinkovitost. ** glede na predhodno primerjavo.</p> <p>Sočasna uporaba efavirenza in atazanavirja/ritonavirja ni priporočljiva.</p>	
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
<p>darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrat dnevno*/100 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)</p> <p>*manjši odmerki od priporočenih; tudi pri priporočenih odmerkih se pričakujejo podobni izsledki.</p>	<p>darunavir: AUC: ↓ 13 % C<sub>min</sub>: ↓ 31 % C<sub>max</sub>: ↓ 15 % (indukcija CYP3A4)</p> <p>efavirenz: AUC: ↑ 21 % C<sub>min</sub>: ↑ 17 % C<sub>max</sub>: ↑ 15 % (inhibicija CYP3A4)</p>	Sočasna uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in darunavirja/ritonavirja v odmerkih 800/100 mg enkrat dnevno lahko povzroči vrednost C <sub>min</sub> darunavirja, ki je nižja od optimalne. Pri sočasni uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva z darunavirjem/ritonavirjem je treba uporabljati režim odmerjanja darunavirja/ritonavirja 600/100 mg dvakrat dnevno. Darunavir/ritonavir je treba v kombinaciji z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproks
<p>darunavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat (300 mg dvakrat dnevno*/100 mg dvakrat dnevno /245 mg dnevno)</p> <p>*manjši odmerek od priporočenega</p>	<p>darunavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 22 % C<sub>min</sub>: ↑ 37 %</p>	Sočasna uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in darunavirja/ritonavirja v odmerkih 800/100 mg enkrat dnevno lahko povzroči vrednost C <sub>min</sub> darunavirja, ki je nižja od optimalne. Pri sočasni uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva z darunavirjem/ritonavirjem je treba uporabljati režim odmerjanja darunavirja/ritonavirja 600/100 mg dvakrat dnevno. Darunavir/ritonavir je treba v kombinaciji z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproks

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom <b>Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali. Glede na različne poti izločanja interakcij ni pričakovati.	iltenofovirat Zentiva uporabljati previdno. Glejte vrstico o ritonavirju v preglednici spodaj. Morda bo treba spremljati ledvično funkcijo, še posebej pri bolnikih s spremljajočo sistemsko ali ledvično boleznijo ali pa pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrat dnevno/100 mg dvakrat dnevno /600 mg dnevno)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in fosamprenavir/ritonavir se lahko uporabljata sočasno. Prilagoditev odmerka ni potrebna. Glejte vrstico o ritonavirju v preglednici spodaj.
fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
fosamprenavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
indinavir/efavirenz (800 mg vsakih 8 ur/200 mg dnevno)	<p>efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓47) C<sub>min</sub>: ↓ 40 %</p> <p>Podobno zmanjšanje izpostavljenosti indinavirju je opaziti, kadar so bolniki prejeli indinavir 1000 mg vsakih 8 ur z efavirenzom 600 mg dnevno. (CYP3A4 indukcija) Za sočasno uporabo efavirena in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze glejte poglavje o ritonavirju spodaj.</p>	Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdali priporočila za odmerjanje indinavirja in kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat. Kliničnega pomena zmanjšanih koncentracij indinavirja niso ugotovili, vendar je treba stopnjo opažene farmakokinetične interakcije upoštevati pri izbiri režima zdravljenja, pri katerem se uporabljata oba – efavirenz, učinkovina zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, in indinavir.
indinavir/emtricitabin (800 mg vsakih 8 ur/200 mg dnevno)	<p>indinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
indinavir/ dizoproksiltenofovirat (800 mg vsakih 8 ur /245 mg dnevno)	indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
lopinavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat (400 mg dvakrat dnevno/ 100 mg dvakrat dnevno/ 245 mg dnevno)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66)  Večje koncentracije tenofovirja bi lahko okrepile neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z motnjami delovanja ledvic.	Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje lopinavirja/ritonavirja v kombinaciji z kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat. Sočasne uporabe lopinavirja/ritonavirja in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne priporočamo.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<p>lopinavir/ritonavir v obliki mehkih kapsul ali peroralne raztopine/efavirenz</p> <p>lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz (400/100 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)</p> <p>(500/125 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)</p>	<p>Zaradi znatnega zmanjšanja izpostavljenosti lopinavirju je bilo treba prilagoditi odmerek lopinavirja/ritonavirja. Pri uporabi v kombinaciji z efavirenzom in tema dvema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze je 533/133 mg lopinavirja/ritonavirja (v obliki mehkih kapsul) dvakrat na dan povzročilo podobne koncentracije lopinavirja v plazmi kot pri uporabi lopinavirja/ritonavirja (v obliki mehkih kapsul) 400/100 mg dvakrat na dan brez efavirenza (predhodni podatki).</p> <p>Koncentracije lopinavirja: ↓ 30-40 %</p> <p>Koncentracije lopinavirja: podobne Koncentracijam lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno brez efavirenza. Pri uporabi z efavirenzom je treba prilagoditi odmerek lopinavirja/ritonavirja. Za sočasno uporabo efavirenza in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralci proteaze glejte poglavje o ritonavirju spodaj.</p>	
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	



Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	<p>ritonavir: AUC zjutraj: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC zvečer: ↔ C<sub>max</sub> zjutraj: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C<sub>max</sub> zvečer: ↔ C<sub>min</sub> zjutraj: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86) C<sub>min</sub> zvečer: ↑ 24 % (↑ 3 do ↑ 50)</p> <p>efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46) (zaviranje oksidativne presnove, pri kateri sodelujejo encimi CYP)</p> <p>Kadar so efavirenz dajali skupaj s 500 mg ali 600 mg ritonavirja dvakrat na dan, bolniki te kombinacije niso dobro prenašali (pojavi se na primer omotica, navzea, parestezija in povečane vrednosti jetrnih encimov). Zadostnih podatkov o prenašanju efavirena v kombinaciji z majhnimi odmerki ritonavirja (100 mg, enkrat ali dvakrat na dan) ni na voljo.</p>	Sočasne uporabe ritonavirja v 600 mg odmerkih in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne priporočamo. Pri uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja je treba upoštevati možnost povečanja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z efavirenzom, zaradi morebitnih farmakodinamičnih interakcij.
ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
ritonavir/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
sakvinavir/ritonavir/ efavirenz	Interakcij niso preučevali. Za sočasno uporabo efavirena in majhnih odmerkov ritonavirja v kombinaciji z zaviralcem proteaze glejte poglavje o ritonavirju zgoraj.	Ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje sakvinavirja/ritonavirja ob sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva. Sočasne uporabe sakvinavirja/ritonavirja in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne
sakvinavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat	Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata in sakvinavirja, okrepljenega z ritonavirjem, ni bilo.	Sočasne uporabe sakvinavirja/ritonavirja in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne

<b>Učinkovine po terapevtskih področjih</b>	<b>Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
Saquinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	priporočamo. Uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva v kombinaciji s sakvinavirjem kot edinim zaviralcem proteaze ni priporočljiva.
<b>Antagonist CCR5</b>		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 do ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 do ↓ 62)  Koncentracij efavirena niso merili, učinkov ni pričakovati.	Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje maravirok.
maravirok/dizoproksiltenofovirat (300 mg dvakrat dnevno /245 mg dnevno)	maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Koncentracij tenofovirja niso merili, učinkov ni pričakovati.	
maravirok/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
<b>Zaviralec prenosa niza integraze</b>		
raltegravir/efavirenz (400 mg, en odmerek/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12h</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in raltegravir se lahko uporabljata sočasno. Prilagoditev odmerka ni potrebna.
raltegravir/dizoproksiltenofovirat (400 mg dvakrat dnevno/-)	raltegravir: AUC: ↑ 49 % C <sub>12h</sub> : ↑ 3 % C <sub>max</sub> : ↑ 64 % (mehanizem interakcije ni znan) tenofovir:  AUC: ↓ 10 % C <sub>12h</sub> : ↓ 13 % C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	
raltegravir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>NRTI-ji in NNRTI-ji</b>		
NRTI-ji/efavirenz	Specifičnih študij interakcij z efavirenzom in zdravili NRTI, razen z lamivudinom, zidovudinom in dizoproksiltenofoviratom, niso opravili. Klinično pomembne interakcije niso ugotovili in jih ni pričakovati, saj se zdravila iz skupine NRTI presnavljajo po drugi poti kot efavirenz in ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja.	Zaradi podobnosti lamivudina z emtricitabinom, učinkovino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, se zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne sme uporabljati sočasno z lamivudinom (glejte poglavje 4.4).
NNRTI-ji/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker uporaba dveh zdravil iz skupine NNRTI ni pokazala koristi pri učinkovitosti in varnosti, sočasne uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in drugega zdravila iz skupine NNRTI ne priporočamo.
didanozin/ dizoproksiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina je povzročila 40-60 % povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu.	Sočasne uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in didanozina ne priporočamo. Povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu
didanozin efavirenz	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom <b>Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovira in didanozina pri odmerku 400 mg na dan je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajcelične interakcije, ki je povečala količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasno zdravljenje z zmanjšanim odmerkom didanozina (250 mg) in dizoproksiltenofovratom je bilo v več preizkušenih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV 1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.
<b>Protivirusne učinkovine proti hepatitisu C</b>		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	<p>elbasvir: AUC: ↓ 54 % C<sub>max</sub>: ↓ 45 % (indukcija CYP3A4 ali P-gp – učinek na elbasvir)</p> <p>grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C<sub>max</sub>: ↓ 87 % (indukcija CYP3A4 ali P-gp – učinek na grazoprevir)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Sočasna uporaba zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva z elbasvirjem/grazoprevirjem je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir. Ta izguba je posledica pomembnega zmanjšanja koncentracij elbasvirja/grazoprevirja v plazmi, ki jih povzroči indukcija CYP3A4 ali P-gp. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za elbasvir/grazoprevir.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom <b>Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	<i>Pričakovano:</i> glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja z efavirenzom, sestavino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, lahko močno zmanjša koncentracije glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi, kar povzroči zmanjšan terapevtski učinek. Sočasne uporabe glekaprevirja/pibrentasvirja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne priporočamo. Za več informacij glejte navodilo za predpisovanje glekaprevirja/pibrentasvirja.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 do ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24)  sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79 % (↑ 56 do ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197)	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofovirat, vključujoč motnje v delovanju ledvic. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)  GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)	Pričakuje se, da sočasna uporaba efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja zmanjšala koncentracije velpatasvirja in voksilaprevirja v plazmi. Sočasne uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in sofosbuvirja/velpatasvirja ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	Interakcija je bila preučevana samo s sofosbuvirjem/velpatasvirjem.  <i>Pričakovano:</i> voksilaprevir: ↓	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir (400 mg dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 % (↓40 do ↑10)  GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 % (↓30 do ↑16) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in sofosbuvir se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerkov.
<b>Antibiotiki</b>		
klaritromicin/efavirenz (500 mg dvakrat dnevno/400 mg dnevno)	klaritromicin: AUC: ↓39 % (↓30 do ↓46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓15 do ↓35)  klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑34 % (↑18 do ↑53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑32 do ↑69)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4)  Pri 46 % neokuženih prostovoljcev se je med jemanjem efavirensa in klaritromicina pojavil izpuščaj.	Klinični pomen teh sprememb v koncentracijah klaritromicina v plazmi ni znan. Upoštevati je treba možnost uporabe drugega ustreznega zdravila namesto klaritromicina (npr. azitromicin). Drugih makrolidnih antibiotikov, kot je eritromicin, v kombinaciji z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom niso preučevali.
klaritromicin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
klaritromicin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami</b>		
rifabutin/efavirenz (300 mg dnevno/600 mg dnevno)	rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 do ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 do ↓ 56)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba dnevni odmerek rifabutina povečati za 50 %. Pri režimih, kjer se rifabutin daje 2- ali 3-krat na teden v kombinaciji z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, je treba razmisliti o možnosti podvojitve odmerka rifabutina. Klinični učinek te prilagoditve odmerka še ni ustrezno ovrednoten. Pri prilagoditvi odmerka je treba upoštevati bolnikovo prenašanje in virološki odziv (glejte poglavje 5.2).
rifabutin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
rifabutin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
rifampicin/efavirenz (600 mg dnevno/ 600 mg dnevno)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 in CYP2B6)	Če se zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali večjo, lahko dodatni odmerek 200 mg efavirenza na dan (skupno 800 mg) omogoči izpostavljenost zdravilu, podobno dnevni odmerku efavirenza 600 mg, če se vzame brez rifampicina. Klinični učinek te prilagoditve odmerka še ni ustrezno ovrednoten. Ob prilagoditvi odmerka je treba upoštevati bolnikovo prenašanje in virološki odziv (glejte poglavje 5.2). Prilagoditve odmerka rifampicina pri sočasni uporabi z efavirenzom ne priporočamo.
rifampicin/dizoproksiltenofovirat (600 mg dnevno/245 mg dnevno)	rifampicin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
rifampicin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	



Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>Antimikotiki</b>		
itakonazol/efavirenz (200 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	itakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (zmanjšanje koncentracij itakonazola: indukcija CYP3A4)  hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Ker za kombinacijo zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in itakonazola ni mogoče dati priporočila za odmerjanje, je treba pretehtati možnost uporabe drugega antimikotika.
itakonazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
itakonazol/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
pozakonazol/efavirenz (-/400 mg dnevno)	pozakonazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (indukcija UDP-G)	
pozakonazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Sočasni uporabi pozakonazola in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se je treba izogibati, razen če so koristi za bolnika večje od tveganja.
pozakonazol/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrat dnevno /400 mg dnevno)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 %  efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % (kompetitivno zaviranje oksidativne presnove)  Sočasna uporaba standardnega odmerka efavirenza in vorikonazola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
vorikonazol/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je zdravilo s fiksnim odmerkom, zato se odmerek efavirenza ne more spremeniti. Vorikonazol in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se zato ne smeta uporabljati sočasno.
vorikonazol/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom <b>Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
<b>Antimalariki</b>		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 odmerkov po 4 tablete v obdobju 3 dni/600 mg dvakrat na dan)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 %  dihidroartemizinin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 %  lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔  efavirenz: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (indukcija CYP3A4)	Ker lahko zmanjšane koncentracije artemetra, dihidroartemizinina ali lumefantrina povzročijo zmanjšanje učinkovitosti proti malariji, je potrebna previdnost ob sočasnem dajanju zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in tablet artemetra/lumefantrina.
artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
artemeter/lumefantrin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
atovakvon in progvanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg posamezen odmerek/600 mg dnevno)	atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61)  progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Treba se je izogibati sočasni uporabi atovakvona/progvanila z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva.
atovakvon in progvanil hidroklorid/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
atovakvon in progvanil hidroklorid/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
karbamazepin/efavirenz (400 mg dnevno /600 mg dnevno)	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 do ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 do ↓ 44)  efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 do ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 do ↓ 53) (zmanjšanje koncentracij karbamazepina: indukcija CYP3A4; zmanjšanje koncentracij efavirena: indukcija CYP3A4 in CYP2B6)  Podatkov o sočasni uporabi večjih odmerkov efavirena in karbamazepina ni.	Za kombinacijo zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in karbamazepina ni mogoče dati priporočila za odmerjanje. Pretehtati je treba možnost uporabe drugega antikonvulziva. Občasno je treba nadzorovati koncentracije karbamazepina v plazmi.
karbamazepin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
karbamazepin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
fenitoin, fenobarbital in drugi antikonvulzivi, ki so substrati izocimov CYP	Interakcij z efavirenzom, emtricitabinom ali dizoproksiltenofoviratom niso preučevali. Pri sočasni uporabi z efavirenzom obstaja možnost zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij fenitoina, fenobarbitala in drugih antikonvulzivov, ki so substrati izocimov CYP z efavirenzom.	Ob sočasni uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva z drugimi antikonvulzivi, ki so substrati izocimov CYP, je treba občasno nadzorovati koncentracije antikonvulzivov.
valprojska kislina/efavirenz (250 mg dvakrat dnevno/600 mg dnevno)	Ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre efavirena. Nekaj podatkov kaže, da ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parameter valprojske kisline.	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in valprojska kislina se lahko uporabljata sočasno. Odmerka ni treba prilagajati. Bolnike je treba spremljati glede možnosti epileptičnih napadov.
valprojska kislina/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
valprojska kislina/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

<b>Učinkovine po terapevtskih področjih</b>	<b>Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Študij interakcij niso opravili. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se vigabatrin in gabapentin izločata izključno z urinom v nespremenjeni obliki ter ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja kot pri efavirenz.	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in vigabatrin se lahko uporabljata sočasno, ne glede na odmere.
vigabatrin/emtricitabin gabapentin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
vigabatrin/ dizoproksiltenofovirat gabapentin/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Efavirenz lahko zviša ali zniža plazemske koncentracije varfarina ali acenokumarola in njegove učinke.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva bo morda treba prilagoditi odmere varfarina ali acenokumarola.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<b>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)</b>		
sertralín/efavirenz (50 mg dnevno/600 mg dnevno)	sertralín: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 do ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 do ↓ 58)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba glede na klinični odziv povečati odmerek sertralina.
sertralín/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
sertralín/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
paroksetin/efavirenz (20 mg dnevno/600 mg dnevno)	paroksetin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in paroksetin se lahko uporabljata sočasno, ne glede na odmere.
paroksetin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
paroksetin/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

<b>Učinkovine po terapevtskih področjih</b>	<b>Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
fluoksetin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker ima fluoksetin podobni presnovni profil kot paroksetin, tj. močno zavira CYP2D6, tudi pri fluoksetinu ni pričakovati interakcij.	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in fluoksetine se lahko uporabljata sočasno, ne glede na odmerke.
fluoksetin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
fluoksetin/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
<b>Zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina</b>		
bupropion/efavirenz [150 mg posamezen odmerek (podaljšano sproščanje)/600 mg dnevno]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47)  hidroksibupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Odmerek bupropiona je treba povečati glede na klinični odziv, vendar se največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme preseči. Prilagoditev odmerka efavirensa ni potrebna.
bupropion/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
bupropion/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI SRCA IN OŽILJA</b>		
<b>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</b>		
diltiazem/efavirenz (240 mg dnevno/600 mg dnevno)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75)  desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75)  N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52)  efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povečanje farmakokinetičnih parametrov efavirensa se ne smatra za klinično pomembno.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba odmerek diltiazema prilagajati glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

<b>Učinkovine po terapevtskih področjih</b>	<b>Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)</b>
diltiazem/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
verapamil, felodipin, nifedipin in nikardipin	Interakcij z efavirenzom, emtricitabinom ali dizoproksiltenofoviratom niso preučevali. Pri sočasni uporabi efavirensa in zaviralca kalcijevih kanalčkov, ki je substrat za encim CYP3A4, obstaja možnost za zmanjšanje plazemskih koncentracij zaviralca kalcijevih kanalčkov.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba glede na klinični odziv prilagoditi odmerke zaviralcev kalcijevih kanalčkov (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec kalcijevih kanalčkov).
<b>ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV</b>		
<b>Zaviralci HMG Co-A reduktaze</b>		
atorvastatin/efavirenz (10 mg dnevno/600 mg dnevno)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26)  2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23)  4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51)  Skupni aktivni zaviralci HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26)	Raven holesterola je treba redno spremljati. Ob sočasni uporabi atorvastatina in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba odmerke atorvastatina prilagoditi (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atorvastatin).
atorvastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
atorvastatin/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
pravastatin/efavirenz (40 mg dnevno/600 mg dnevno)	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 do ↑ 12)	Raven holesterola je treba redno spremljati. Ob sočasni uporabi pravastatina in zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva bo morda treba prilagoditi odmerke pravastatina (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila pravastatin).
pravastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
pravastatin/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
simvastatin/efavirenz (40 mg dnevno/ 600 mg dnevno)	<p>simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79)</p> <p>simvastatin v obliki kisline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58)</p> <p>skupni aktivni zaviralci HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4)</p> <p>Sočasna uporaba efavirensa z atorvastatinom, pravastatinom ali simvastatinom ni vplivala na vrednosti AUC ali C<sub>max</sub> efavirensa.</p>	Raven holesterola je treba redno spremljati. Pri sočasni uporabi simvastatina z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva bo morda treba prilagoditi odmere simvastatina (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za simvastatin).
simvastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
simvastatin/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
rosuvastatin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Rosuvastatin se v glavnem izloča nespremenjen prek blata, zato interakcij z efavirensom ni pričakovati.	Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in rosuvastatin se lahko uporabljata sočasno. Odmerka ni treba prilagajati.
rosuvastatin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
rosuvastatin/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
Peroralno: etinilestradiol+norgestimat/ efavirenz (0.035 mg+0.25 mg dnevno/600 mg dnevno)	etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 to ↓ 25)  norelgestromin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85)  levonorgestrel (aktivni presnovek): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija presnove)  efavirenz: ni klinično pomembnih interakcij. Klinični pomen teh učinkov na vrednost AUC etinilestradiola ni znan.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
etinilestradiol/ dizoproksiltenofovirat (-/245 mg dnevno)	etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
norgestimat/etinilestradiol/ emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	



Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
Injiciranje: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM, en odmerek DMPA)	Trimesečna študija o medsebojnem delovanju zdravil ni pokazala pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih MPA pri preiskovancih, ki so prejeli protiretrovirusno zdravljenje z efavirenzom, in pri preiskovancih, ki niso prejeli nobenega protiretrovirusnega zdravljenja. Do podobnih rezultatov so prišli tudi drugi raziskovalci, čeprav so bile koncentracije MPA v plazmi v drugi študiji bolj spremenljive. V obeh študijah so koncentracije progesterona v plazmi preiskovancev, ki so prejeli efavirenz in DMPA, ostale nizke skladno s supresijo ovulacije.	Ker je na voljo le malo podatkov, je treba poleg hormonskih kontraceptivov vedno uporabljati tudi zanesljivo mehansko kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
DMPA/ dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
DMPA/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Vsadek: etonogestrel/efavirenz	Pričakuje se lahko zmanjšana izpostavljenost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, izpostavljenih efavirenu, občasno poročali o odpovedi kontracepcije z etonogestrelom.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba vedno uporabljati tudi zanesljivo mehansko kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
etonogestrel/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	
etonogestrel/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA</b>		
imunosupresivi, ki jih presnavlja CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Možnost ↓ izpostavljenosti imunosupresivu (indukcija CYP3A4). Ni pričakovati vpliva teh imunosupresivov na izpostavljenost efavirenz.	Morda bo treba prilagoditi odmerek imunosupresiva. Pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracij imunosupresiva najmanj dva tedna (dokler niso dosežene stabilne koncentracije).
takrolimus/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (0.1 mg/kg dnevno/200 mg/245 mg dnevno)	takrolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔  dizoproksiltenofovirat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	
<b>OPIOIDI</b>		
metadon/efavirenz (35-100 mg dnevno/600 mg dnevno)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4)  V študiji pri intravenskih uživalcih drog, okuženih z virusom HIV, je sočasna uporaba efavirensa in metadona povzročila zmanjšanje ravni metadona v plazmi in znake odtegnitve od opiatov. Za odpravljanje odtegnitvenih znakov so povečali odmerek metadona v povprečju za 22 %.	Treba se je izogibati sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva zaradi nevarnosti podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.3).
metadon/dizoproksiltenofovirat (40-110 mg dnevno/245 mg dnevno)	metadon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
metadon/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 %  norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 %  efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kljub zmanjšanju izpostavljenosti buprenorfinu nobeden od bolnikov ni kazal odtegnitvenih simptomov. Pri sočasni uporabi z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva morda ne bo treba prilagoditi odmerka buprenorfina.
buprenorfin/nalokson/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
buprenorfin/nalokson/dizoproksiltenofovirat	Interakcij niso preučevali.	

<sup>1</sup> Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku.

#### Študije, opravljene z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi efavirensa in azitromicina, cetirizina, fosamprenavirja/ritonavirja, lorazepama, zidovudina, antacidov, ki vsebujejo aluminijev/magnezijev hidroksid, famotidina ali flukonazola, ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Možnosti interakcij efavirensa in drugih azolskih antimikotikov, kot je ketokonazol, niso raziskovali.

Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi emtricitabina in stavudina, zidovudina ali famciklovirja ni bilo. Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij prav tako ni bilo pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovira in emtricitabina ali ribavirina.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi (glejte spodaj in poglavje 5.3)

Med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ženske ne smejo zanositi. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva opraviti test nosečnosti.

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

V času zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je treba vedno uporabljati mehansko kontracepcijo v kombinaciji z drugimi kontracepcijskimi metodami (na primer s peroralnimi ali drugimi hormonskimi kontraceptivi, glejte poglavje 4.5). Zaradi dolgega razpolovnega časa efavirensa priporočamo uporabo ustrezne kontracepcije še 12 tednov po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva.

##### Nosečnost

###### *Efavirenz*

Na voljo je sedem retrospektivnih poročil, ki kažejo na okvare nevralne cevi, vključno z meningiomielokelo, vsa pri materah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzem (katere koli tablete s fiksno kombinacijo odmerkov efavirensa niso vključene). O dveh dodatnih primerih (1 prospektiven in 1 retrospektiven), ki vključujeta dogodke, ki kažejo na okvare nevralne cevi, so poročali pri uporabi tablet s fiksno kombinacijo odmerkov efavirensa, emtricitabina in dizoproksiltenofovira. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo efavirensa ni bila ugotovljena in tudi skupni imenovalc ni znan. Ker pa okvare nevralne cevi nastanejo v prvih štirih tednih razvoja zarodka (ko se nevralna cev zapre), to možno tveganje zadeva samo ženske, ki so efavirensu izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti.

Od julija 2013 so v Register nosečnosti za protiretrovirusna zdravila (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR) prejeli prospektivna poročila o 904 nosečnostih, pri katerih so bile ženske v prvem trimesečju izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzom. Rodilo se je 766 živih otrok. Pri enem otroku so poročali o okvari nevralne cevi, pogostnost in vzorec drugih prirojenih napak pa sta bila podobna kot pri tistih otrocih, ki so bili izpostavljeni režimu zdravljenja brez efavirenza, in kot v kontrolnih skupinah, ki niso bile okužene s HIV. Pojavnost okvar nevralne cevi v splošni populaciji se giblje v razponu od 0,5 do 1 primer na 1.000 živorojenih otrok.

Malformacije so bile ugotovljene pri plodovih opic, zdravljenih z efavirenzom (glejte poglavje 5.3).

#### *Emtricitabin in dizoprosiltenofovirat*

Večje število podatkov o uporabi pri nosečnicah (več kot 1000 izpostavljenih nosečnosti) kaže, da ni povezave med uporabo emtricitabina in dizoprosiltenofovira in malformacijsko ali feto-/neonatalno toksičnostjo. Študije emtricitabina in dizoprosiltenofovira na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva se lahko v nosečnosti uporablja samo, če je zaradi kliničnega stanja ženske potrebno zdravljenje z efavirenzom/emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom.

#### Dojenje

Efavirenz, emtricitabin in tenofovir se izločajo v materino mleko. Podatki o učinku efavirenza, emtricitabina in tenofovira na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Tveganja za otroke ni mogoče izključiti. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva se med dojenjem ne sme uporabljati.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

#### Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov o vplivu zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva na ljudi. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov učinkovin efavirenz, emtricitabin ali dizoprosiltenofovira na plodnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar so med zdravljenjem z efavirenzom, emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom poročali o omotici. Efavirenz lahko povzroči tudi motnje koncentracije in/ali somnolenco. Bolnike je treba poučiti, naj se v primeru teh simptomov izogibajo potencialno nevarnim opravilom, kakršna sta vožnja ali upravljanje s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Kombinacijo efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovira so preučevali pri 460 bolnikih bodisi kot kombinacijo tablet efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovira s fiksnim odmerkom (študija AI266073) ali kot posamične učinkovine v zdravilu (študija GS-01-934). Neželeni učinki so bili načeloma konsistentni s tistimi iz predhodnih študij posameznih učinkovin. Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki se štejejo kot možno ali verjetno povezani z efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofoviratom, med bolniki, zdravljenimi do 48 tednov v študiji AI266073, so bili psihiatrične motnje (16 %), bolezni živčevja (13 %), in bolezni prebavil (7 %).

Poročali so o hudih kožnih reakcijah, kot je Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem; nevropsihiatričnih neželenih učinkih (vključno s hudo depresijo, smrtjo zaradi samomora, psihozi podobno vedenje, epileptični napadi); hudih jetrnih dogodkih, pankreatitisu in laktacidozi (včasih s smrtnim izidom).

Poročali so tudi o redkih dogodkih okvare ledvic, ledvične odpovedi in občasnih dogodkih proksimalne renalne tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki so včasih povzročili nenormalnosti kosti (ki so redko prispevale k zlomom). Pri bolnikih, ki prejemajo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom HIV in HBV, je lahko povezana s hudim akutnim poslabšanjem hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Dajanje efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira s hrano lahko poveča izpostavljenost efavirenz in lahko pripelje do večje pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželeni učinki iz klinične študije in postmarketinških izkušenj s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat in s posameznimi učinkovinami kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira v protiretrovirusnem kombiniranem zdravljenju so razvrščeni v preglednici 2 spodaj, glede na organske sisteme, pogostnost in sestavino/-e zdravila efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira, ki se ji/-m neželeni dogodek pripisuje. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) ali redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ).

#### *Neželeni učinki, povezani z uporabo kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira:*

Neželene reakcije, ki so se pojavile pri zdravljenju in so morda ali verjetno povezane z zdravilom s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira, o katerih so poročali v študiji AI266073 (več kot 48 tednov; n = 203), ki niso bile povezane s katero od posameznih sestavin zdravila kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira, vključujejo:

- Pogosti: - anoreksija  
 Občasni: - suha usta  
 - nepovezano govorjenje  
 - povečan apetit  
 - zmanjšanje spolne sle  
 - mialgija

#### **Preglednica 2: Neželeni učinki, povezani s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovira, naštetih po učinkovini/-ah, ki se ji/-m neželeni učinek pripisuje**

	efavirenz	emtricitabin	dizoproksiltenofovirat
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</b>			
Pogosti		nevtropenija	
Občasni		anemija <sup>1</sup>	
<b>Bolezni imunskega sistema:</b>			
Pogosti		alergijske reakcije	
Občasni	preobčutljivost		
<b>Presnovne in prehranske motnje:</b>			
Zelo pogosti			hipofosfatemija <sup>2</sup>
Pogosti	hipertrigliceridemija <sup>3</sup>	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasni	hiperholesterolemija <sup>3</sup>		hipokaliemija <sup>2</sup>
Redki			laktacidoza

	<b>efavirenz</b>	<b>emtricitabin</b>	<b>dizoprosiltenofovirat</b>
<b>Psihiatrične motnje:</b>			
Pogosti	depresija (huda v 1,6 %)³, anksioznost³, nenormalne sanje³, nespečnost³	nenavadne sanje, nespečnost	
Občasni	poskus samomora³, samomorilske misli³, psihoza³, manija³, paranoja³, halucinacije³, evforično razpoloženje³, afektivna labilnost³, stanje zmedenosti³, agresivnost³, katatonija³		
Redki	izvršen samomor³,⁴, blodnje³,⁴, nevroza³,⁴		
<b>Bolezni živčevja:</b>			
Zelo pogosti		glavobol	omotica
Pogosti	motnje cerebelarne koordinacije in ravnotežja³, somnolenca (2,0 %)³, glavobol (5,7 %)³, motnje pozornosti (3,6 %)³, omotica (8,5 %)³	omotica	glavobol
Občasni	konvulzije³, amnezija³, nenormalno mišljenje³, ataksija³, nenormalna koordinacija³, agitacija³, tremor		
<b>Očesne bolezni:</b>			
Občasni	zamegljen vid		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</b>			
Občasni	tinitus, vrtoglavica		
<b>Žilne bolezni:</b>			
Občasni	navali vročine		
<b>Bolezni prebavil:</b>			
Zelo pogosti		driska, navzea	driska, bruhanje, navzea
Pogosti	driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea	zvišana amilaza vključno s povišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija	bolečine v trebuhu, trebušna distenzija, flatulenca
Občasni	pankreatitis		pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</b>			
Pogosti	povišanje ravni aspartataminotransferaze (AST), povišanje ravni alanin-aminotransferaze (ALT), povišanje ravni gama-glutamilttransferaze (GGT)	povišanje serumske ravni AST in/ali povišanje serumske ravni ALT, hiperbilirubinemija	povišanje transaminaz
Občasni	akutni hepatitis		

	<b>efavirenz</b>	<b>emtricitabin</b>	<b>dizoproksiltenofovirat</b>
Redki	jetrna odpoved <sup>3,4</sup>		jetrna steatoza, hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja:</b>			
Zelo pogosti	izpuščaj (zmeren do hud, 11,6 %, vseh stopenj, 18 %) <sup>3</sup>		izpuščaj
Pogosti	pruritus	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, izpuščaj, pruritus, urtikarija, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) <sup>1</sup>	
Občasni	Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem <sup>3</sup> , hud izpuščaj (< 1 %)	angioedem <sup>4</sup>	
Redki	fotoalergijski dermatitis		angioedem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</b>			
Zelo pogosti		povišana kreatin kinaza	
Občasni			rabdomioliza <sup>2</sup> , mišična oslabelost <sup>2</sup>
Redki			osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) <sup>2,4</sup> , miopatija <sup>2</sup>
<b>Bolezni sečil:</b>			
Občasni			povišan kreatinin, proteinurija, proksimalna renalna tubulopatija vključno s Fanconijevim sindromom
Redki			ledvična odpoved (akutna in kronična), akutna tubularna nekroza, nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) <sup>4</sup> , nefrogeni diabetes insipidus
<b>Motnje reprodukcije in dojk:</b>			
Občasni	ginekomastija		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</b>			
Zelo pogosti			astenija
Pogosti	utrujenost	bolečina, astenija	

<sup>1</sup> Anemija je bila pogosta in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) je bila zelo pogosta, ko so emtricitabin prejeli pediatrični bolniki.

<sup>2</sup> Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se, kot da je vzročno povezana z dizoproksiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

<sup>3</sup> Za več podrobnosti glejte poglavje 4.8. Opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>4</sup> Ta neželeni učinek je bil ugotovljen pri opazovanju po začetku trženja za bodisi efavirenz, emtricitabin ali dizoproksiltenofovirat. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s pomočjo statističnega izračuna na podlagi skupnega števila bolnikov, zdravljenih z efavirenzom v kliničnih preskušanjih (n = 3.969) ali izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih (n = 1.563) ali izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih v razširjenem programu dostopa (n = 7.319).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih efavirenza so bili izpuščaji po navadi blagi do zmerni makulopapulozni kožni izbruhi, ki so se pojavili v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja z efavirenzom. Pri nadaljevanju zdravljenja z efavirenzom je izpuščaj pri večini bolnikov izginil v enem mesecu. Pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje zaradi izpuščaja, se zdravljenje s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata lahko nadaljuje znova. Ob ponovnem začetku zdravljenja s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata priporočamo uporabo ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov.

#### *Psihiatrični simptomi*

Videti je, da je tveganje za resne psihiatrične neželene reakcije, navedene v stolpcu s podatki o efavirenzu v preglednici 2, večje pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi

#### *Simptomi živčevja*

Simptomi živčevja so pogosti pri efavirenzu kot sestavini zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva. V kontroliranih kliničnih študijah efavirenza je zmerne do hude simptome živčnega sistema doživelo 19 % (hude 2 %) bolnikov in 2 % bolnikov sta prenehala z zdravljenjem zaradi teh simptomov. Po navadi se pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dnevih zdravljenja z efavirenzom in na splošno minejo po prvih dveh do štirih tednih. Lahko se pojavijo pogosteje, kadar se kombinacija efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata jemlje skupaj s hrano, verjetno zaradi povečane koncentracije efavirenza v plazmi (glejte poglavje 5.2). Kaže, da odmerjanje pred spanjem izboljša prenašanje teh simptomov (glejte poglavje 4.2).

#### *Jetrna odpoved pri efavirenzu*

Za postmarketinška poročila o jetrni odpovedi, vključno s primeri bolnikov brez predhodne bolezni jeter ali drugih opredeljenih dejavnikov tveganja, je bil včasih značilen bliskovit potek, ki je v nekaterih primerih pripeljal do presaditve ali smrti.

#### *Ledvična okvara*

Ker lahko kombinacija efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata poškoduje ledvice, se priporoča nadziranje delovanja ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8 Povzetek varnostnega profila). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoproksiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi dizoproksiltenofovirata. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

#### *Laktacidoza*

Pri uporabi dizoproksiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot je huda jetrna okvara (razreda C po lestvici CPT) (glejte poglavje 4.3), in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo laktacidozo, je pri zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom povečano tveganje za hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).



### *Sindrom imunske reaktivacije*

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi zdravljenja CART lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### *Osteonekroza*

Poročali so o primerih osteonekroze, zlasti pri bolnikih s splošno priznanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo zdravljenju CART. Pogostnost tega učinka ni znana (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Ni dovolj podatkov o varnosti pri otrocih, starih manj kot 18 let.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva se ne priporoča v tej populaciji (glejte poglavje 4.2).

### Druge posebne populacije

#### *Starejši*

Kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Pri starejših bolnikih je bolj verjetno, da imajo zmanjšano delovanje jeter ali ledvic, zato je pri uporabi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva pri starejših bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Ker lahko dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh bolnikih z blago ledvično okvaro, zdravljenih z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

#### *Bolniki, sočasno okuženi z virusi HIV in HBV ali HCV*

V študijo GS-01-934 je bilo vključeno le manjše število bolnikov, sočasno okuženih z virusom HBV (n = 13) ali HCV (n = 26). Profil neželenih učinkov efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HBV ali virusoma HIV in HCV, je bil podoben profilu, ki so ga opazili pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki pa niso sočasno okuženi z drugim virusom. Vendar so se po pričakovanju zvišanja AST in ALT v tej skupini bolnikov pojavila pogosteje kot v splošni populaciji bolnikov, okuženih z virusom HIV.

#### *Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja*

Pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV lahko po prekinitvi zdravljenja pride do kliničnih in laboratorijskih dokazov hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Nekateri bolniki, ki so pomotoma vzeli 600 mg efavirenza dvakrat na dan, so poročali o večjem pojavljanju simptomov živčevja. Pri enem bolniku se je pojavilo nenadzorovano krčenje mišic.

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Za odstranitev neabsorbiranega efavirenza se lahko uporabi aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje efavirenza ni. Efavirenz se močno veže na beljakovine, zato je malo verjetno, da bi z dializo iz krvi lahko odstranili večjo količino.

S hemodializo se lahko odstrani do 30 % odmerka emtricitabina in približno 10 % odmerka tenofovirja. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, antivirusna zdravila za zdravljenje infekcij s HIV-om, kombinacije, oznaka ATC: J05AR06

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamski učinki

Efavirenz je NNRTI za HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni zaviralec reverzne transkriptaze (RT) HIV-1 in ne zavira pomembno RT virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV-2) ali celičnih polimeraz ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , in  $\delta$ ) deoksiribonukleinske kisline (DNA). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozinmonofosfata.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabintrifosfat, tenofovir pa v tenofoviridifosfat. Študije *in vitro* so pokazale, da se lahko tako emtricitabin kot tenofovir popolnoma fosforilirata v celicah, ko se uporabita v kombinaciji. Emtricitabintrifosfat in tenofoviridifosfat kompetitivno zavirata reverzno transkriptazo HIV-1, kar povzroči terminacijo verige DNA

Emtricitabintrifosfat in tenofoviridifosfat sta šibka zaviralca DNA-polimeraz sesalcev. Toksičnost za mitohondrije pri pogojih *in vitro* ali *in vivo* ni bila dokazana.

#### Elektrofiziologija srca

Vpliv efavirenza na interval QTc so ovrednotili v odprti, pozitivni, s placebom nadzorovani študiji QT pri 58 zdravih preiskovancih, obogatenih za polimorfizme CYP2B6; študija je bila navzkrižna, s fiksnim enojnim zaporedjem ter 3 obdobji in 3 zdravljenji. Povprečna  $C_{max}$  efavirenza pri osebah z genotipom CYP2B6 \*6/\*6 je bila po 14-dnevni uporabi 600 mg na dan 2,25-krat tolikšna kot povprečna  $C_{max}$  pri osebah z genotipom CYP2B6 \*1/\*1. Ugotovili so pozitivno povezavo med koncentracijo efavirenza in podaljšanjem interval QTc. Na podlagi povezave med koncentracijo in QTc sta pri osebah z genotipom CYP2B6 \*6/\*6 po 14-dnevni uporabi dnevnega odmerka 600 mg povprečno podaljšanje QTc in zgornja meja njegovega 90-odstotnega intervala zaupanja 8,7 ms oziroma 11,3 ms (glejte poglavje 4.5).

#### Protivirusna aktivnost in vitro

Efavirenz je pokazal protivirusno delovanje proti večini izolatov, ki ne spadajo v skupino B (podtipi A, AE, AG, C, D, F, G, J in N), vendar pa ima proti virusom skupine O zmanjšano protivirusno delovanje. Emtricitabin je pokazal protivirusno delovanje proti skupinam A, B, C, D, E, F in G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazal protivirusno delovanje proti skupinam A, B, C, D, E, F, G in O virusa HIV-1. Emtricitabin in tenofovir sta pokazala aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 in protivirusno aktivnost proti virusu HBV.

V študijah kombinacij *in vitro*, pri katerih so ocenjevali protivirusno aktivnost efavirenza in emtricitabina skupaj, efavirenza in tenofovirja skupaj ter emtricitabina in tenofovirja skupaj, so opazili sinergistične protivirusne učinke.

#### Odpornost

Odpornost proti efavirentu se lahko pojavi *in vitro* in povzroči enkratne ali večkratne substitucije aminokislin v RT virusa HIV-1, vključno z L100I, V108I, V179D in Y181C. Najpogostejša substitucija RT pri izolatih, pridobljenih pri bolnikih, pri katerih je med kliničnimi študijami

efavirenza prišlo do povečanja koncentracije virusa, je bila K103N. Opazili so tudi substitucije na RT na položajih 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ali 225, vendar redkeje in pogosto le v kombinaciji s K103N. Profili navzkrižne odpornosti na efavirenz, nevirapin in delavirdin *in vitro* so pokazali, da substitucija K103N povzroči izgubo občutljivosti za vse tri NNRTI-je.

Možnost za navzkrižno odpornost med efavirenzom in zdravili NRTI je majhna zaradi različnih vezavnih mest in različnega mehanizma delovanja. Možnost navzkrižne odpornosti med efavirenzom in zaviralci proteaze je majhna, ker pri tem sodelujejo različni tarčni encimi.

Odpornost na emtricitabin ali tenofovir je bila opažena *in vitro* in pri nekaterih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, zaradi razvoja substitucije na RT na mestu M184V ali M184I pri emtricitabinu in substitucije na RT na mestu K65R pri tenofovirju. Virusi, odporni na emtricitabin, z mutacijo M184V/I so bili navzkrižno odporni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin. Mutacijo K65R lahko izberemo tudi z abakavirjem ali didanozinom, kar povzroči zmanjšano občutljivost za ta zdravila ter za lamivudin, emtricitabin in tenofovir. Uporabi dizoproksiltenofovirata se je treba izogniti pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki ima mutacijo K65R. Mutaciji K65R in M184V/I sta popolnoma občutljivi za efavirenz. Poleg tega je bila s tenofovirjem izbrana substitucija K70E pri reverzni transkriptazi (RT) HIV-1, kar je povzročilo zmanjšano občutljivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin in tenofovir.

Bolniki, pri katerih je HIV-1 izražal tri ali več mutacij povezanih z analogom timidina (*TAM – thymidine-analogue associated mutations*), ki so vsebovale mutacijo M41L ali L210W reverzne transkriptaze, so kazali zmanjšano občutljivost za zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

*Odpornost in vivo (pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil):*

V 144-tedenski odprti randomizirani klinični študiji (GS-01-934), v kateri so pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, uporabili efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat v ločenih formulacijah (ali kot efavirenz in fiksna kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata od 96. do 144. tedna), opravili genotipizacijo izolatov virusa HIV-1 iz plazme vseh bolnikov s potrjeno koncentracijo HIV RNA > 400 kopij/ml v 144. tednu ali pri zgodnji prekinitvi jemanja študijskega zdravila (glejte poglavje *Klinične izkušnje*). Od 144. tedna naprej:

- Mutacija M184V/I se je pojavila pri 2 od 19 (10,5 %) analiziranih izolatih bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoproksiltenofovirat, ter pri 10 od 29 (34,5 %) analiziranih izolatih skupine, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin (vrednost  $p < 0,05$ , Fisherjev test natančnosti na osnovi primerjave skupine emtricitabin+dizoproksiltenofovirat s skupino lamivudin/zidovudin med vsemi preiskovanci).
- Noben analiziran virus ni vseboval mutacije K65R ali K70E.
- Genotipska rezistenca na efavirenz, pretežno mutacija K103N, se je pojavila pri virusih 13 od 19 (68 %) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoproksiltenofovirat, ter pri virusih 21 od 29 (34,5 %) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin. Povzetek pojava mutacij za razvoj odpornosti je prikazan v preglednici 3.

**Preglednica 3: Razvoj odpornosti v študiji GS-01-934 do 144. tedna**

	<b>efavirenz+ emtricitabin+ dizoproksiltenofovirat (N=244)</b>	<b>efavirenz+lamivudin/ zidovudin (N=243)</b>
Analiza odpornosti do 144. tedna	19	31
Zdravljeni genotipi	19 (100 %)	29 (100 %)
Odpornost na efavirenz <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 %)

	<b>efavirenz+ emtricitabin+ dizoprosiltenofovirat (N=244)</b>	<b>efavirenz+lamivudin/ zidovudin (N=243)</b>
K65R	0	0
K70E	0	0
TAM <sup>2</sup>	0	2 (7 %)

\* p-vrednost < 0,05, primerjava skupine, ki je prejela efavirenz + emtricitabin + dizoprosiltenofovirat s skupino, ki je prejela efavirenz + lamivudin/zidovudin pri vseh bolnikih s Fisherjevim testom natančnosti

<sup>1</sup> Druge mutacije za odpornost na efavirenz so vključevale A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) in M230L (n=1).

<sup>2</sup> Mutacije povezane z analogom timidina (TAM = thymidine-analogue associated mutations), vključno z D67N (n=1) in K70R (n=1).

V odprti podaljšani fazi študije GS-01-934, kjer so bolniki dobivali kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata na tešče, so opazili 3 dodatne primere odpornosti. Vse 3 osebe so 144 tednov dobivale fiksno kombinacijo odmerkov lamivudina in zidovudina ter efavirenz, nato pa so prešle na kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata. Dva bolnika s potrjenim virološkim povratnim odzivom sta razvila z odpornostjo proti NNRTI povezane substitucije za efavirenz, vključno s substitucijami reverzних transkriptaz K103N, V106V/I/M in Y188Y/C v 240. tednu (po 96 tednih jemanja zdravila kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata) in 204. tednu (po 60 tednih jemanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata). Tretji bolnik je imel že ob vstopu v podaljšano fazo študije kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata substitucije za efavirenz, povezane z odpornostjo proti NNRTI, in substitucijo reverzne transkriptaze M184V, povezano z odpornostjo proti emtricitabinu, zato je bil njegov virološki odziv manjši od optimalnega, do 180. tedna (po 36 tednih jemanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata) pa je razvil substitucije K65K/R, S68N in K70K/E, povezane z odpornostjo proti NRTI.

Za dodatne informacije glede odpornosti in vivo, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za posamezne učinkovine tega zdravila.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V 144-tedenski odprti randomizirani študiji (GS-01-934) so bolniki, okuženi z virusom HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, prejeli bodisi efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat enkrat na dan bodisi fiksno kombinacijo lamivudina in zidovudina dvakrat na dan ter efavirenz enkrat na dan. Bolnikom, ki so končali 144-tedensko zdravljenje v eni od obeh skupin v študiji GS-01-934, so ponudili možnost udeležbe v odprti podaljšani fazi študije s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata, jemanim na tešče. Na voljo so podatki o 286 bolnikih, ki so prešli na kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata: 160 jih je predhodno prejelo efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, 126 pa lamivudin in zidovudin ter efavirenz. Pri bolnikih iz obeh prvotnih skupin se je po prehodu na kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata v odprti podaljšani fazi študije vzdrževala visoka stopnja virološke supresije. Po 96 tednih zdravljenja s terapijo kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata so bile koncentracije HIV-1 RNA v plazmi pri 82 % bolnikov < 50 kopij/ml in pri 85 % bolnikov < 400 kopij/ml (analiza populacije, ki so jo nameravali zdraviti (analiza ITT), nepopoln = neuspešen).

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila izvedena 48-tedenska odprta randomizirana klinična študija A1266073, v kateri so učinkovitost kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirata primerjali z učinkovitostjo protiretrovirusnega zdravljenja z vsaj dvema nukleozidnima ali nukleotidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI) z zaviralcem proteaze ali nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, vendar pa ne z režimom, ki bi vključeval vse tri učinkovine efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat. Kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat so bolniki jemali na tešče (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih ni pri nobenem predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju prišlo do virološke odpovedi. Bolniki niso imeli nobenih znanih mutacij HIV-1, odgovornih za odpornost na katero od treh

učinkovin (efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat) in so imeli na začetku vsaj tri mesece virusno supresijo. Bolniki so zamenjali zdravljenje in začeli prejemati kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata (N=203) ali pa so nadaljevali prvotno protiretrovirusno zdravljenje (N = 97). Po 48 tednih so podatki pri bolnikih, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata, pokazali, da se je ohranila visoka stopnja virološke supresije, primerljiva s prvotnim zdravljenjem (glejte preglednico 4).

**Preglednica 4: Podatki učinkovitosti po 48 tednih iz študije AI266073, v kateri so kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata dajali bolnikom z virološko supresijo, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje**

Končni opazovani dogodek	Zdravljena skupina		Razlika med kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata in prvotnim zdravljenjem (95-odstotni IZ)
	Kombinacija efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (N=203) n/N (%)	Bolniki, ki so ostali na prvotnem zdravljenju (N=97) n/N (%)	
	<b>bolniki s HIV-1 RNA &lt; 50 kopij/ml</b>		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % do 25,6 %)
M = izključeno	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % do 6,7 %)
M = neuspeh	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % do 9,3 %)
Prilagojeni LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % do 2,7 %)
	<b>bolniki s HIV-1 RNA &lt; 200 kopij/ml</b>		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % do 2,2 %)
M = izključeno	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % do 4,2 %)
M = neuspeh	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % do 7,9 %)

PVR (KM): čisti virološki odziv, ocenjen po metodi Kaplan Meier (KM).

M: manjkajoči.

Prilagojeni LOCF: Post-hoc analiza pri kateri so bili bolniki z virusnim neodzivom in bolniki pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi pojava neželenih učinkov obravnavani kot neuspeh; pri ostalih izključenih bolnikih pa je bila uporabljena metoda LOCF (last observation carried forward).

Pri ločeni analizi dveh skupin je bil delež odziva v skupini s predhodnim zdravljenjem z zaviralci proteaz (ZP) numerično nižji pri bolnikih, ki so prešli na zdravljenje z kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata [vrednost PVR (analiza senzitivnosti) 92,4 % pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata v primerjavi z 94,0 % pri SBR bolnikih; razlika (95-% interval zaupanja) -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. V skupini s predhodnim NNRTI zdravljenjem je bil delež odziva pri uporabi kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata 98,9 %, pri SBR bolnikih pa 97,4 %; razlika (95-% interval zaupanja) 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %)].

Podoben trend so opazili v retrospektivni kohortni študiji pri analizi podskupine predhodno zdravljenih bolnikov z začetnim HIV-1 RNA < 75 kopij/ml (zbrani podatki zajemajo obdobje več kot 20 mesecev, glejte preglednico 5).

**Preglednica 5: Ohranjanje čistega virološkega odziva (% po metodi Kaplan Meier (standardna napaka) [95-% IZ]) po 48. tednih za predhodno zdravljenе bolnike z začetnim HIV-1 RNA < 75 kopij/ml, ki so prešli na zdravljenje s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata glede na vrsto predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja (zbirka podatkov bolnikov Kaiser Permanente)**

<b>Predhodno zdravljenje s kombinacijo (efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat) (N=299)</b>	<b>Predhodno zdravljenje z NNRTI (N=104)</b>	<b>Predhodno zdravljenje z ZP (N=34)</b>
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

Podatkov iz kliničnih študij s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, ki se še niso zdravili ali pa so se zdravili že z veliko zdravili, trenutno ni na voljo. Kliničnih izkušenj s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi na primarno protiretrovirusno zdravljenje ali na zdravljenje v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami, ni.

**Bolniki, sočasno okuženi z virusoma HIV in HBV**

Omejene klinične izkušnje pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusoma HIV in HBV, kažejo, da se zdravljenje z emtricitabinom ali dizoproksiltenofovirata v kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju za nadzorovanje okužbe z virusom HIV izraža tudi v zmanjšanju količine DNA virusa HBV (zmanjšanje 3 log<sub>10</sub> pri emtricitabinu oz. 4 do 5 log<sub>10</sub> pri dizoproksiltenofoviratu) (glejte poglavje 4.4).

**Pediatrična populacija**

Varnost in učinkovitost kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri otrocih starih do 18 let, še nista bili dokazani.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Za določanje farmakokinetičnih lastnosti efavirensa, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata so bile uporabljene ločene farmacevtske oblike efavirensa, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, ki so bile pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, uporabljene posebej. Bioekvivalenco ene filmsko obložene tablete, ki vsebuje kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata in skupaj uporabljenih ene 600-miligramske filmsko obložene tablete efavirensa, ene 200-miligramske trde kapsule emtricitabina ter ene 245-miligramske filmsko obložene tablete dizoproksiltenofovirijevega (kar ustreza 300 mg dizoproksiltenofovirijevega fumarata) so določili po uporabi enkratnega odmerka na tešče pri zdravih osebah v študiji GS-US-177-0105 (glejte preglednico 6).

**Preglednica 6: Povzetek farmakokinetičnih podatkov iz študije GS-US-177-0105**

parametri	efavirenz (n=45)			emtricitabin (n=45)			dizoproksiltenofovirat (n=45)		
	test	referenca	GMR (%) (90%- odstotni IZ)	test	referenca	GMR (%) (90%- odstotni IZ)	test	referenca	GMR (%) (90%- odstotni IZ)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
<b>AUC<sub>0-konec</sub></b> (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
<b>AUC<sub>inf</sub></b> (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: kombinirana tableta z enkratnim fiksnim odmerkom na tešče.

Referenca: enkratni odmerek v obliki 600-miligramske tablete efavirensa, 200-miligramske kapsule emtricitabina in 245-miligramske tablete dizoproksiltenofovirata, zaužit na tešče.

Vrednosti za test in referenco so srednje vrednosti (% koeficienta variabilnosti).

GMR: razmerje geometrijskih srednjih vrednosti najmanjših kvadratov, IZ = interval zaupanja

#### Absorpcija

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, so bile največje koncentracije efavirensa v plazmi dosežene v 5 urah, dinamično ravnovesje koncentracije pa v 6 do 7 dneh. Pri 35 bolnikih, ki so prejeli 600 mg efavirensa enkrat na dan, so bile v stanju dinamičnega ravnovesja vrednosti C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 μM (29 %) [povprečje ± standardna deviacija (S.D.) (koeficient variabilnosti (% C. V.))], C<sub>min</sub> 5,6 ± 3,2 μM (57 %) in AUC 184 ± 73 μM·h (40 %).

Emtricitabin se hitro absorbira, največje koncentracije v plazmi pa so dosežene v 1 do 2 urah po zaužitju odmerka. Po peroralnem zaužitju večkratnih odmerkov emtricitabina pri 20 bolnikih, okuženih z virusom HIV, so bile v 24-urnem intervalu odmerjanja vrednosti C<sub>max</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja 1,8 ± 0,7 μg/ml (povprečje ± S. D.) (39 % CV), C<sub>min</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja 0,09 ± 0,07 μg/ml (80 %) in AUC 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31 %).

Po peroralnem zaužitju enkratnega 245-miligramskega odmerka dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so bili tešči, so bile največje koncentracije tenofovirja dosežene v eni uri. Vrednost C<sub>max</sub> (povprečje ± S. D.) (% CV) je bila 296 ± 90 ng/ml (30 %), vrednost AUC (povprečje ± S. D.) (% CV) pa 2287 ± 685 ng·h/ml (30 %). Peroralna biološka uporabnost tenofovirja iz dizoproksiltenofovirata pri teščih bolnikih je bila približno 25 %.

#### Vpliv hrane

Kombinacije efavirens/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata v prisotnosti hrane niso ocenjevali.

Uporaba kapsul efavirensa ob obroku z veliko količino maščob je povečala vrednost AUC za 28 %, vrednost C<sub>max</sub> pa za 79 %, v primerjavi z uporabo na tešče. V primerjavi z uporabo na tešče je odmerjanje dizoproksiltenofovirata in emtricitabina v kombinaciji z obrokom z veliko količino maščob ali z lahkim obrokom povečalo povprečno vrednost AUC tenofovirja za 43,6 % oziroma 40,5 %, vrednost C<sub>max</sub> tenofovirja pa za 16 % oziroma 13,5 %, pri čemer se izpostavljenost emtricitabinu ni spremenila.

Kombinacijo efavirens/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata je priporočljivo jemati na prazen želodec, saj lahko hrana poveča izpostavljenost efavirensu, kar lahko poveča pogostost neželenih učinkov

(glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po zaužitju kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata na prazen želodec je pričakovana izpostavljenost (AUC) tenofovirju približno za 30 % manjša kot pri uporabi samega dizoproksiltenofovirata s hrano (glejte poglavje 5.1).

#### Porazdelitev

Efavirenz se močno (> 99 %) veže na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin.

*In vitro* je bila vezava emtricitabina na človeške plazemske beljakovine < 4 % in neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 µg/ml. Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno 1,4 l/kg. Po peroralni uporabi se emtricitabin porazdeli po vsem telesu. Povprečje razmerja koncentracije v plazmi in krvi je bilo približno 1,0, razmerje koncentracije v spermi in plazmi pa približno 4,0.

V območju koncentracij tenofovirja od 0,01 do 25 µg/ml je vezava tenofovirja na človeške beljakovine v plazmi *in vitro* < 0,7 %, na serumske beljakovine pa 7,2 %. Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve tenofovirja znašal približno 800 ml/kg. Po peroralni uporabi se tenofovir porazdeli po vsem telesu.

#### Biotransformacija

Študije pri ljudeh in študije *in vitro* z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da se efavirenz presnavlja predvsem s sistemom CYP, in sicer v hidroksilirane presnovke, z nadaljnjo glukuronidacijo teh hidroksiliranih presnovkov. Ti presnovki so večinoma neaktivni proti virusu HIV-1. Raziskave *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2B6 glavna izocima, odgovorna za presnovo efavirenza, ter da zavirata izocime CYP 2C9, 2C19 in 3A4. V raziskavah *in vitro* efavirenz ni zaviral izocima CYP2E1, izocima CYP2D6 in CYP1A2 pa je zaviral šele pri koncentracijah, ki so bile precej večje od tistih, ki jih dosežemo pri klinični uporabi zdravila.

Plazemska izpostavljenost efavirenu je lahko povečana pri bolnikih s homozigotno genetsko različico G516T izocima CYP2B6. Klinični pomen te povezave ni znan, vendar pa možnost za povečanje pogostnosti in resnosti z efavirenom povezanih neželenih učinkov ne more biti izključena.

Pokazalo se je, da efavirenz inducira encima CYP3A4 in CYP2B6, s čimer povzroči indukcijo svoje lastne presnove, kar je lahko klinično pomembno za nekatere bolnike. Pri neokuženih prostovoljcih so 10-dnevni večkratni odmerki 200–400 mg dnevno povzročili manjšo akumulacijo zdravila od pričakovane (22–42 % manjšo) in krajši končni razpolovni čas 40–55 ur (razpolovni čas enkratnega odmerka je 52–76 ur). Izkazalo se je, da efavirenz spodbuja tudi UGT1A1. Izpostavljenost raltegravirju (substratu UGT1A1) se v prisotnosti efavirenza zmanjša (glejte poglavje 4.5, Preglednica 1). Čeprav podatki *in vitro* nakazujejo, da efavirenz zavira CYP2C9 in CYP2C19, obstajajo protislovna poročila o povečanju in zmanjšanju izpostavljenosti substratom teh encimov ob sočasni uporabi z efavirenom *in vivo*. Neto učinek sočasne uporabe ni razjasnjen.

Presnova emtricitabina poteka v manjšem obsegu. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolne skupine, pri čemer nastanejo diastereomeri 3'-sulfoksida (približno 9 % odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). Študije *in vitro* so pokazale, da dizoproksiltenofovirat in tenofovir nista substrata za encime CYP. Niti emtricitabin niti tenofovir *in vitro* nista zavirala presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katero koli od pomembnejših glavnih izooblik humanega CYP. Emtricitabin prav tako ni zaviral uridin-5'-difosfolukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

#### Izločanje

Efavirenz ima relativno dolg končni razpolovni čas, vsaj 52 ur po enkratnem odmerku (glejte tudi podatke iz bioekvivalenčne študije, opisane zgoraj) in 40 do 55 ur po večkratnih odmerkih. Približno 14-34 % radioaktivno označenega odmerka efavirenza se je izločilo z urinom, manj kot 1 % odmerka pa se je z urinom izločilo v obliki nespremenjenega efavirenza.

Po peroralni uporabi je razpolovni čas izločanja emtricitabina približno 10 ur. Emtricitabin se primarno izloča skozi ledvica – celoten odmerek se izloči z urinom (približno 86 %) in blatom



(približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina so odkrili v urinu v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min.

Po peroralni uporabi je razpolovni čas izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur. Tenofovir se primarno izloča skozi ledvice tako z glomerulno filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemer se po intravenskem vnosu približno 70-80 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Povprečni navidezni očistek tenofovirja je znašal približno 307 ml/min. Ocenili so, da znaša ledvični očistek približno 210 ml/min, kar presega stopnjo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja.

### Farmakokinetika pri posebnih populacijah

#### *Starost*

Farmakokinetične študije z efavirenzom, emtricitabinom ali tenofovirjem niso bile izvedene pri starejših bolnikih (nad 65 let starosti).

#### *Spol*

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja so podobne pri bolnikih moškega in ženskega spola. Pomanjkljivi podatki kažejo višjo izpostavljenost efavirenu, a ne kaže, da bi le-ti zdravilo prenašali slabše.

#### *Etnična pripadnost*

Pomanjkljivi podatki kažejo, da je lahko pri bolnikih ženskega spola in pri bolnikih iz Azije ali s Pacifiških otokov izpostavljenost efavirenu večja, a ne kaže, da bi le-ti zdravilo prenašali slabše.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetičnih študij s kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri dojenčkih in otrocih, starih manj kot 18 let, niso opravili (glejte poglavje 4.2).

#### *Ledvična okvara*

Farmakokinetike efavirena, emtricitabina in dizoproksiltenofovirata po sočasnem jemanju posameznih farmacevtskih oblik ali v obliki kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata niso raziskovali pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo ledvično okvaro.

Farmakokinetične parametre so določili po uporabi enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoproksiltenofovirijevega pri bolnikih, ki niso bili okuženi s HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila opredeljena glede na začetno vrednost kreatininskega očistka (ClCr) (normalno delovanje ledvic je pri kreatininskem očistku ClCr > 80 ml/min, blaga okvara pri ClCr = 50-79 ml/min, zmerna okvara pri ClCr = 30-49 ml/min, huda okvara pa pri ClCr = 10-29 ml/min).

Srednja vrednost (% CV) izpostavljenosti emtricitabinu se je zvišala od 12 µg•h/ml (25 %) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic na 20 µg•h/ml (6 %) pri bolnikih z blago ledvično okvaro, na 25 µg•h/ml (23 %) pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ter na 34 µg•h/ml (6 %) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Srednja vrednost (% CV) izpostavljenosti tenofovirju se je zvišala od 2,185 µg•h/ml (12 %) pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic na 3,064 µg•h/ml (30 %) pri bolnikih z blago ledvično okvaro, na 6,009 µg•h/ml (42 %) pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ter na 15,985 µg•h/ml (45 %) pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Pri bolnikih s končno fazo ledvične bolezni (end-stage renal disease – ESRD), pri katerih je potrebna hemodializa, se je izpostavljenost zdravilu med dializami močno povečala v obdobju 72 ur na 53 µg•h/ml (19 %) emtricitabina, v obdobju 48 ur pa na 42,857 ng•h/ml (29 %) tenofovirja.

Farmakokinetike efavirena pri bolnikih z ledvično okvaro niso raziskovali. Vendar pa se manj kot 1 % odmerka efavirena izloči nespremenjenega v urinu, zato je verjetno vpliv ledvične okvare na

izpostavljenost efavirenu minimalen.

Uporaba kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično insuficienco (kreatininski očistek < 50 ml/min) ni priporočljiva. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično insuficienco je potrebna prilagoditev intervala odmerjanja emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, ki je ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Jetrna okvara*

Farmakokinetike kombinacije efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo jetrno okvaro, niso raziskovali. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je treba kombinacijo efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata uporabljati previdno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacija efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) in se ne priporoča za bolnike z zmerno jetrno okvaro. V študiji efavirenz z enojnim odmerkom se je razpolovni čas pri edinem bolniku s hudo jetrno okvaro (razreda C po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici), ki je sodeloval v študiji, podvojil, kar kaže na možnost veliko večje stopnje akumulacije. Študija efavirenz z več odmerki ni pokazala značilnega učinka na farmakokinetiko efavirenz pri bolnikih z blago jetrno okvaro (razreda A po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici) v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Ni bilo dovolj podatkov, da bi ugotovili, ali zmerna ali huda jetrna okvara (razreda B ali C po Child-Pugh-Turcotteovi lestvici) vpliva na farmakokinetiko efavirenz.

Farmakokinetike emtricitabina niso raziskovali pri bolnikih z različnimi stopnjami jetrne insuficience, ki niso okuženi z virusom HBV. Na splošno je bila farmakokinetika emtricitabina pri bolnikih, okuženih z virusom HBV, podobna tisti pri zdravih osebah in bolnikih, okuženih z virusom HIV.

Bolnikom brez okužbe z virusom HIV z različnimi stopnjami jetrne okvare po klasifikaciji CPT so dali 245-miligramski odmerek dizoproksiltenofovirata. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z jetrno okvaro ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni treba prilagoditi odmerjanja dizoproksiltenofovirata.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Efavirenz

Predklinične študije farmakološke varnosti efavirenz ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri opicah *Cynomolgus*, ki so jim  $\geq 1$  leto dajali efavirenz v odmerkih, s katerimi so dosegli približno 2-krat večjo povprečno vrednost AUC kakor pri ljudeh, ki so prejeli priporočni odmerek, opazili biliarno hiperplazijo. Biliarna hiperplazija je po prekinitvi odmerjanja minila. Pri podganah so opazili biliarno fibrozo. Pri nekaterih opicah, ki so prejele efavirenz  $\geq 1$  leto, so opazili prehodne konvulzije pri uporabi odmerkov, s katerimi so dosegli od 4- do 13-krat večje vrednosti AUC kot pri ljudeh, ki so prejeli priporočene odmerke.

Na osnovi običajnih študij genotoksičnosti zdravilo efavirenz ni bilo mutageno ali klastogeno. Študije kancerogenosti so pokazale povečano incidenco jetrnih in pljučnih tumorjev pri mišjih samicah, ne pa tudi pri samcih. Mehanizem nastanka tumorjev in morebitni pomen za človeka nista znana. Študije kancerogenosti pri mišjih samcih, podganjih samcih in samicah so bile negativne.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale povečano resorpcijo zarodkov v podganah. Pri fetusih podgan in kuncev, ki so prejeli efavirenz, niso opazili malformacij. Malformacije pa so opazili pri 3 od 20 opičjih zarodkov/novorojencev vrste *cynomolgus*, ki so prejeli odmerke, s katerimi so dosegli plazemske koncentracije efavirenz, podobne tistim pri človeku. Pri enem zarodku so opazili anencefalijo in unilateralno anoftalmijo s sekundarno povečanim jezikom, pri drugem mikrooftalmijo, pri tretjem pa razcepljeno nebo.

### Emtricitabin

Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Dizoproksiltenofovirat

Predklinične študije farmakološke varnosti dizoproksiltenofovirata ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so večje ali enake kliničnim stopnjam izpostavljenosti so kot pomembne za klinično uporabo, izpostavile toksičnost za ledvice in kosti ter zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Kostna toksičnost je bila diagnosticirana kot osteomalacija (pri opicah) in zmanjšana MGK (pri podganah in psih). Kostna toksičnost pri mladih odraslih podganah in psih se je pojavila pri izpostavljenostih, ki so bile  $\geq 5$ -krat večje od izpostavljenosti pri pediatričnih ali odraslih bolnikih, kostna toksičnost pa se je pojavila pri mladih okuženih opicah pri zelo visokih izpostavljenostih po subkutanem odmerjanju ( $\geq 40$ -kratna izpostavitve pri bolnikih). Ugotovitve pri študijah na podganah in opicah kažejo, da je prišlo do z učinkovino povezanega zmanjšanja črevesne absorpcije fosfata s potencialnim sekundarnim zmanjšanjem BMD.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri testu mišjega limfoma in vitro, dvoumne rezultate pri enem od sevov, ki so ga uporabili pri Amesovem testu, in rahlo pozitivne rezultate pri testu UDS pri primarnih podganjih hepatocitih. Pri testu mikrojedr mišjega kostnega mozga in vivo pa je bil rezultat negativen.

Študije peroralne kancerogenosti pri podganah in miših so pokazale samo nizko pojavnost tumorjev dvanajsternika pri izjemno visokih odmerkih pri miših. Ti tumorji verjetno niso pomembni za človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinka na parametre parjenja, plodnosti, nosečnost ali zarodka. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks preživetja in telesno maso mladičev v peri- in postnatalnih študijah toksičnosti pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

### Kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata

Študije genotoksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale en mesec ali manj pri kombinaciji teh dveh učinkovin, niso pokazale poslabšanja toksikoloških učinkov v primerjavi s študijami posameznih učinkovin.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
hidroksipropilceluloza  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
smukec

#### Filmska obloga

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec

rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 30 dni.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Steklenico shranjujte tesno zaprto.

## **6.5 Vrsta in vsebina vsebnika**

Steklenica iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilenskim za otroke varnim zamaškom, ki je indukcijsko toplotno zatesnjen (z aluminijasto folijo).

Steklenica vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in sušilo iz silikagela (v posodi).

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatla, ki vsebuje po 1 plastični vsebnik s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatla, ki vsebuje 90 ((3 vsebniki po 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Steklenice je treba odpreti s pritiskom na za otroke varen zamašek, ki se ga zavrti v smeri urinega kazalca.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. julij 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 17. maj 2022

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI****OZNAKE NA PLASTIČNEM VSEBNIKU IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete  
efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata v obliki dizoprosiltenofovirata fosfata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

30 tablet

90 (3 vsebniki po 30) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Uporabite v 30 dneh po prvem odprtju. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastični vsebnik shranjujte tesno zaprt.

Datum odprtja: [samo na zunanji ovojnini]

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1210/001 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1210/002 90 (3x30) filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva [samo zunanja ovojnina]

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA\***

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo zunanja ovojnina]

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC [samo zunanja ovojnina]  
SN [samo zunanja ovojnina]  
NN [samo zunanja ovojnina]

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmsko obložene tablete**

efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

**Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva
3. Kako jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva vsebuje tri učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV):

- efavirenz je nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor – NNRTI),
- emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (nucleoside reverse transcriptase inhibitor – NRTI),
- tenofovir je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (nucleotide reverse transcriptase inhibitor – NtRTI).

Vsaka od teh učinkovin, znanih kot protiretrovirusna zdravila, zavira encim (reverzno transkriptazo), ki je nujen za razmnoževanje virusa.

**Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva je namenjeno zdravljenju okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) pri odraslih bolnikih, starih 18 let ali več, ki so bili predhodno zdravljeni z drugimi protiretrovirusnimi zdravili in pri katerih je okužba z virusom HIV-1 nadzorovana vsaj tri mesece. Pri bolnikih predhodno zdravljenje ni smelo biti neuspešno.**

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva**

**Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva**

- **če ste alergični** na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, dizoprosiltenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- **če imate hudo jetrno bolezen.**

- če imate bolezen srca, kot je nenormalen električni signal, kar se imenuje podaljšanje intervala QT, zaradi česar imate večje tveganje za hude težave s srčnim ritmom (*torsade de pointes*).
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen s težavami srca.
- če vam je zdravnik povedal, da imate v krvi visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij.
- če trenutno jemljete katero koli od naslednjih zdravil (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva"):
  - **astemizol ali terfenadin** (uporabljata se za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij),
  - **bepriidil** (uporablja se za zdravljenje boleznih srca),
  - **cisaprid** (uporablja se za zdravljenje zgage),
  - **elbasvir/grazoprevir** (uporablja se za zdravljenje hepatitisa C)
  - **alkaloidi rženih rožičkov** (na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (uporabljajo se za zdravljenje migren in glavobolov v rafalih),
  - **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje),
  - **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni),
  - **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*) (pripravek rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije in tesnobe),
  - **vorikonazol** (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb), **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa),
  - **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli),
  - **triazolske antimikotike,**
  - **določene antimalarike,**
  - **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov).

Če jemljete katero koli od teh zdravil, takoj obvestite zdravnika. Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko povzroči resne ali smrtno nevarne neželene učinke ali pa prepreči pravilno delovanje teh zdravil.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- To zdravilo ne pozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV.
- Med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva morate biti pod nadzorom zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
  - če jemljete druga zdravila, ki vsebujejo efavirenz, emtricitabin, dizoproksiltenofovirat, alafenamidnofovirat, lamivudin ali adefovirdipivoksilat. Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne smete jemati sočasno z nobenim od teh zdravil.
  - če imate ali ste imeli bolezen ledvic ali če so testi pokazali, da imate bolezen ledvic. Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne priporočamo, če imate zmerno do hudo bolezen ledvic.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko vpliva na ledvice. Pred začetkom zdravljenja vam lahko zdravnik predpiše krvne preiskave za oceno

delovanja ledvic. Zdravnik lahko krvne preiskave za nadzorovanje delovanja ledvic naroči tudi med potekom zdravljenja.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva se po navadi ne jemlje skupaj z drugimi zdravili, ki lahko škodijo ledvicam (glejte Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva). Če se sočasemu jemanju ni mogoče izogniti, bo vaš zdravnik enkrat tedensko preverjal delovanje ledvic.

- **če imate bolezen srca, kot je nenormalen električni signal, kar se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **če ste kdaj imeli duševne bolezni**, vključno z depresijo ali zlorabo alkohola in drugih substanc. Takoj povejte zdravniku, če ste depresivni, imate samomorilne misli ali imate nenavadne misli (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).
- **če ste v preteklosti imeli konvulzije (epileptične napade)** ali če vas zdravijo z zdravili proti epilepsiji, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero koli od teh zdravil, bo zdravnik morda moral preveriti raven zdravila proti epilepsiji v krvi, da se prepriča, da se med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva ni spremenila. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti epilepsiji.
- **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom.** Pri bolnikih z boleznijo jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, je tveganje za hude in morebitno smrtno nevarne bolezni jeter večje. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, da preveri, kako delujejo vaša jetra in ali naj zamenja zdravilo, s katerim vas zdravi. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva** (glejte nazaj v poglavju 2, Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva).

Če imate okužbo z virusom hepatitisa B, bo vaš zdravnik skrbno pretehtal, kateri je najboljši režim zdravljenja za vas. Dizoprosiltenofovirat in emtricitabin, dve učinkovini v zdravilu Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva, kažeta določeno aktivnost proti virusu hepatitisa B, čeprav emtricitabin ni odobren za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa B. Simptomi hepatitisa B po prenehanju jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva se lahko poslabšajo. Zato bo zdravnik morda v rednih presledkih opravil krvne preiskave, da preveri, kako dobro delujejo vaša jetra (glejte poglavje 3, Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva).
- Neodvisno od tega, ali imate jetrno bolezen v anamnezi, bo vaš zdravnik razmislil o rednih krvnih preiskavah, da preveri, kako delujejo vaša jetra.
- **če ste starejši od 65 let.** Raziskav niso opravili pri zadostnem številu oseb, starejših od 65 let. Če ste starejši od 65 let in vam zdravnik predpiše zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva, vas bo med zdravljenjem pozorno spremljal.
- **Ko začnete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva, bodite pozorni na:**
  - **znake omotice, težave pri spanju, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo v prvem dnevu ali prvih dveh dneh zdravljenja in navadno izginejo po prvih dveh do štirih tednih.
  - **kakršne koli znake kožnega izpuščaja.** Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Zentiva lahko povzroči izpuščaje. Če

opazite kakršne koli znake hudega izpuščaja, ki ga spremljajo mehurji ali zvišana telesna temperatura, prenehajte jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste med jemanjem drugega nenukleozidnega zaviralca reverzne transkriptaze (NNRTI) imeli izpuščaj, je morda tveganje za nastanek izpuščaja med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva pri vas večje.

- **kakršne koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS), ki so v preteklosti imeli oportunistične okužbe, se lahko znaki in simptomi vnetja predhodnih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV. Ti simptomi so verjetno posledica izboljšanja imunskega odziva, ki telesu omogoča boj proti okužbam, ki so morda obstajale brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli simptome okužbe, takoj obvestite zdravnika.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

- **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (smrt kostnega tkiva zaradi slabše prekrvavitve v kosteh). Nekateri izmed mnogih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni so lahko med drugim trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunska supresija in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so otrdelost sklepov, bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Težave s kostmi (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in včasih tudi zlom) se lahko pojavijo zaradi poškodbe tubularnih celic ledvic (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi izgubo kostne mase.

Na splošno so učinki dizoproksiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

Zdravnika obvestite, če veste, da imate osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje.

### Otroci in mladostniki

- **Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne dajajte otrokom in mladostnikom,** mlajšim od 18 let. Uporabe zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva pri otrocih in mladostnikih niso preučevali.

### Druga zdravila in zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva

**Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne smete jemati skupaj z določenimi drugimi zdravili.** Ta zdravila so navedena v razdelku *Ne jemljite zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva*, na začetku drugega poglavja. Med temi zdravili so nekatera pogosto uporabljana zdravila in nekateri zeliščni pripravki (vključno s šentjanževko), ki lahko povzročijo resne interakcije.



**Obvestite zdravnika** ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo

Zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva prav tako ne smete jemati s katerim koli drugim zdravilom, ki vsebuje efavirenz (razen, če vam je to predpisal zdravnik), emtricitabin, dizoproksiltenofovirat, alafenamidtenofovirat, lamivudin ali adefovirdipivoksilat.

**Povejte zdravniku**, če jemljete druga zdravila, ki lahko škodijo ledvicam. Med njimi so:

- aminoglikozidi, vankomicin (zdravila proti bakterijskim okužbam),
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (zdravila proti virusnim okužbam),
- amfotericin B, pentamidin (zdravila proti glivičnim okužbam),
- interlevkin-2 (za zdravljenje raka),
- nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah).

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (Ginkgo biloba), kar lahko vpliva na količino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ali drugih zdravil v krvi. Zdravilu se lahko spremeni delovanje ali pa se okrepijo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zdravila ali preveriti njegovo raven v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete katero koli izmed naslednjih zdravil:**

- **Zdravila, ki vsebujejo didanozin (za zdravljenje okužbe z virusom HIV):** Jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva skupaj z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša raven didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktacidozi (zvišanje mlečne kisline v krvi), ki sta lahko bili tudi smrtni. Zdravnik bo skrbno pretehtal, ali vam bo predpisal zdravila, ki vsebujejo tenofovir in didanozin.
- **Druga zdravila proti okužbi z virusom HIV:** Naslednji zaviralci proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ali z ritonavirjem okrepljen atazanavir ali sakvinavir. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo ali vam spremenil odmerek zaviralca proteaze. Zdravnika obvestite tudi, če jemljete maravirok.
- **Zdravila za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa C:** elbasvir/grazoprevir, glekaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Zdravila za znižanje količine maščob v krvi (imenovana tudi statini):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko zniža količino statinov v krvi. Zdravnik bo preveril ravni holesterola in vam po potrebi spremenil odmerek statina.
- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/epileptičnih napadov (antikonvulzivi):** Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko zniža količino antikonvulzivov v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša količino efavirensa, ene izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, v krvi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drugo zdravilo proti epilepsiji.
- Karbamezapin lahko zmanjša količino efavirensa, ki je ena izmed sestavin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, v vaši krvi. Vaš zdravnik bo morda moral razmisliti o uporabi drugega antikonvulziva.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb**, vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezanim kompleksom *Mycobacterium avium*: Klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek ali vam bo predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda dal dodatni odmerek efavirensa za zdravljenje okužbe z virusom HIV.
- **Zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (antimikotiki):** Itrakonazol ali pozakonazol. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko zniža količino itraconazola ali pozakonazol v krvi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drug antimikotik.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:** atovakvon/progvanil ali artemeter/lumefantrin. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko zmanjša količino atovakvona/progvanila ali artemetra/lumefantrina v vaši krvi.

- **Hormonski kontraceptiv, na primer kontracepcijske tablete, injiciran kontraceptiv (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadek (na primer Implanon):** Uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko kontracepcijo (glejte poglavje Nosečnost in dojenje). Zaradi zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva so lahko hormonski kontraceptivi manj učinkoviti. Pri ženskah, ki so prejemale efavirenz, učinkovino zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, in uporabljale kontracepcijski vsadek, je prišlo do nosečnosti, čeprav ni dokazano, da je odpoved kontracepcije povzročilo zdravljenje z efavirenzom.
- **Sertralin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije: Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmere sertralina.
- **Bupropion**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije ali za pomoč pri odvijanju od kajenja, ker bo zdravnik morda moral prilagoditi vaš odmerek bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalčkov):** Ko začnete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zaviralca kalcijevih kanalčkov.
- **Zdravila za preprečevanje zavrnitve presajenih organov (imenovana tudi imunosupresivi),** kakršna so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus. Ob začetku ali prekinitvi jemanja zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva bo vaš zdravnik natančno spremljal koncentracijo imunosupresivov v krvi in po potrebi prilagodil odmerek.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravili proti strjevanju krvi): Zdravnik bo morda prilagodil vaš odmerek varfarina ali acenokumarola.
- **Izvečke ginka** (pripravki rastlinskega izvora).
- **Metamizol**, zdravilo za zdravljenje bolečine in zvišane telesne temperature.
- **Prazikvantel** (zdravilo za zdravljenje nekaterih parazitskih okužb).

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja zdravila

**Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne smejo zanositi.** Zdravnik bo morda zahteval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

Če ste med jemanjem zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva v rodni dobi, morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcija). Efavirenz, ena izmed učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva.

**Takoj povejte zdravniku, če ste noseči ali načrtujete nosečnost.** Če ste noseči, smete jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva samo, če se zdravnik odloči, da je nujno.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz, so opazili resne okvare ploda.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Če ste zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

**Med zdravljenjem z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva ne smete dojeti.** Virus HIV in sestavine zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko preidejo v materino mleko ter resno škodijo otroku.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

**Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost.** Če se pri vas pojavijo ti neželeni učinki, ne upravljajte vozil in ne uporabljajte orodja ali strojev.

#### **Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Priporočeni odmerek je:**

Ena tableta na dan, ki jo zaužijete skozi usta. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva morate jemati na prazen želodec (kar pomeni 1 uro pred ali 2 uri po obroku), najbolje zvečer pred spanjem. To lahko ublaži nekatere neželene učinke (na primer omotico, dremavico). Tableto Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva pogoltnite celo in z vodo.

Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva morate jemati vsak dan.

Če se zdravnik odloči, da bo prenehal z zdravljenjem z eno od učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, vam bo morda predpisal učinkovino efavirenz, emtricitabin in/ali dizoproksiltenofovirat posebej ali z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

#### **Odstranitev za otroke varnega zamaška**

Steklenice odprite s pritiskom na za otroke varen zamašek in ga zavrtite v smeri urinega kazalca.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, kot bi smeli**

Če ste pomotoma zaužili preveč tablet zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, ste lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav morebitnih neželenih učinkov tega zdravila (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). Posvetujte se z zdravnikom ali oddelkom za nujno zdravniško pomoč. Plastični vsebnik s tabletami imejte pri sebi, da lahko hitro razložite, kaj ste vzeli.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva**

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva.

**Če pozabite vzeti odmerek zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva 12 ur od časa, ko ga običajno vzamete,** ga vzemite čim prej, naslednji odmerek pa vzemite ob običajnem času.

**Če je že skoraj čas (manj kot 12 ur) za naslednji odmerek,** izpuščenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

**Če tableto izbruhate (v roku 1 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo**

**Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva),** morate vzeti drugo tableto.

Ne čakajte do naslednjega odmerka. Če ste bruhal več kot 1 uro po tem, ko ste vzeli zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, vam ni treba vzeti druge tablete.

**Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva**

**Ne prenehajte jemati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.** Prenehanje jemanja

zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, se posvetujte z zdravnikom, preden ga začnete jemati znova. Če imate težave ali je treba prilagoditi odmere, vam bo zdravnik morda predpisal posamezne učinkovine zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva.

**Ko vam začne zmanjkovati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva,** si ga priskrbite pri zdravniku ali farmacevtu. Zelo je pomembno, da ne prekinete zdravljenja z zdravilom Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, saj se količina virusa lahko začne večati, tudi če zdravilo prenehate jemati samo za kratek čas. Virus bo potem morda težje zdraviti.

**Če ste hkrati okuženi z virusom HIV in virusom hepatitisa B,** je zlasti pomembno, da ne prenehate jemati zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih so krvne preiskave ali simptomi pokazali, da se je hepatitis poslabšal po prenehanju jemanja emtricitabina ali dizoproksiltenofovirata (dve od treh učinkovin zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva). Če jemanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva prekinete, vam bo zdravnik morda priporočil nadaljevanje zdravljenja zaradi hepatitisa B. Morda bo treba opravljati krvne preiskave za kontrolo delovanja jeter še štiri mesece po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo ali cirozo jeter prekinitve zdravljenja ni priporočljiva, ker lahko povzroči poslabšanje hepatitisa, kar je lahko smrtno nevarno.

Zdravnika takoj obvestite o kakršnih koli novih ali nenavadnih simptomih po prenehanju zdravljenja, zlasti o simptomih, ki jih povezuje z okužbo z virusom hepatitisa B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Možni resni neželeni učinki: takoj se posvetujte z zdravnikom**

- **Laktacidoza** (čezmerna količina mlečne kisline v krvi) je redek (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), vendar resen neželeni učinek, ki je lahko smrten. Naslednji neželeni učinki so lahko znak laktacidoze:
  - globoko, hitro dihanje;
  - dremavost;
  - siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje in bolečina v želodcu.

**Če menite, da imate laktacidozo, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

### **Drugi možni resni neželeni učinki**

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, glejte poglavje 2);
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla;
- jezno vedenje, samomorilne misli, čudne misli, paranoja, nezmožnost jasnega razmišljanja, vpliv na razpoloženje, vidno ali slišno zaznavanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), poskus samomora, sprememba osebnosti (psihoza), katatonija (stanje, pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben ali onemel);
- bolečina v trebuhu (želodcu), ki jo povzroča vnetje trebušne slinavke;
- pozabljenost, zmedenost, epileptični napadi, nerazumljiv govor, tremor (tresenje);
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu), ki jo povzroča vnetje jeter;
- poškodbe ledvičnih tubulov.

Poleg zgoraj navedenih psihiatrični neželeni učinki vključujejo tudi blodnje (zmotna prepričanja) in nevrozo. Nekateri bolniki so storili samomor. Te težave se pogosteje pojavijo pri bolnikih z duševno boleznijo v anamnezi. Če imate take simptome, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Neželeni učinki na jetra: če ste okuženi z virusom hepatitisa B, se vam lahko po prekinitvi zdravljenja hepatitis poslabša (glejte poglavje 3).

Naslednji neželeni učinki so **redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- jetrna odpoved, ki v nekaterih primerih povzroči smrt ali zahteva presaditev jeter. Ta učinek se je pojavil večinoma pri bolnikih z obstoječo jetrno boleznijo, vendar pa obstaja nekaj poročil o pojavu pri bolnikih, ki prej niso imeli jetrne bolezni;
- vnetje ledvic, izločanje velike količine urina in občutek žeje;
- bolečina v hrbtu, ki jo povzročajo ledvične težave, vključno z levično odpovedjo. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, s čimer bo preveril, ali vaše ledvice delujejo pravilno;
- mehčanje kosti (z bolečino v kosteh in včasih zlomi), ki se lahko pojavi zaradi poškodbe celic ledvičnih tubulov;
- zamaščena jetra.

**Če menite, da imate katerega koli od teh resnih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom.**

### **Najpogostejši neželeni učinki**

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- omotica, glavobol, driska, siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje;
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali madeži, ki jih včasih spremljajo mehurji in otekanje kože), ki so lahko posledica alergijske reakcije;
- občutek šibkosti.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- znižanje ravni fosfatov v krvi;
- povišano raven kreatin-kinaze v krvi, ki lahko povzroči bolečino v mišicah in šibkost.

### **Drugi možni neželeni učinki**

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije;
- motnje koordinacije in ravnotežja;
- zaskrbljenost ali depresija;
- težave s spanjem, nenormalne sanje, težave s koncentracijo, dremavost;

- bolečina, bolečina v želodcu;
- težave s prebavo, ki povzročajo neugodje po obrokih, občutek napihnjenosti, vetrove;
- izguba teka;
- utrujenost;
- srbenje;
- spremembe barve kože, vključno s potemnjeno kožo v zaplatah, ki pogosto začnejo nastajati na dlaneh in stopalih.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- majhno število belih krvnih celic (zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za okužbo);
- težave z jetri in trebušno slinavko;
- povišane ravni maščobnih kislin (trigliceridov), bilirubina ali sladkorja v krvi;

Naslednji neželeni učinki so občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- razgradnja mišic, bolečina v mišicah ali šibkost;
- anemija (majhno število rdečih krvničk);
- občutek vrtenja ali nagibanja (vrtoglavica), žvižganje, piskanje ali drug vztrajen zvok v ušesu;
- zamegljen vid;
- mrzlica;
- povečanje prsi pri moških;
- zmanjšana želja po spolnosti;
- zardevanje;
- suha usta;
- povečan tek.

Preiskave lahko pokažejo tudi:

- znižano raven kalija v krvi;
- povišano raven kreatinina v krvi;
- beljakovine v urinu;
- povišano raven holesterola v krvi.

Razgradnja mišic, mehčanje kosti (z bolečino v kosteh in včasih zlomi), bolečina v mišicah, mišična šibkost in znižanje ravni kalija ali fosfatov v krvi so lahko posledica poškodbe celic ledvičnih tubulov.

Naslednji neželeni učinki so **redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- srbeč kožni izpuščaj, ki ga povzroči reakcija na sončno svetlobo.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

**Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.** O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastičnem vsebniku in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Uporabite v 30 dneh po prvem odprtju. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastični vsebnik shranjujte tesno zaprt.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva

- Učinkovine so efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Ena filmsko obložena tableta zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva vsebuje 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata v obliki dizoproksiltenofovirata fosfata.
- Pomožne snovi v tableti so mikrokristalna celuloza, natrijev karmelozat, hiproloza, natrijev lavril sulfat, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, smukeyc.
- Pomožne snovi v filmski oblogi tablete so polivinilalkohol, titanov dioksid (E 171), makrogol, smukeyc, rdeči železov oksid (E 172), rumeni železov oksid (E 172), črni železov oksid (E 172).

### Izgled zdravila Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva in vsebina pakiranja

Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva filmsko obložene tablete ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete. Zdravilo Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Zentiva je na voljo v plastičnih vsebnikih po 30 tablet (z sušilnim sredstvo iz silikagela, ki jo morate hraniti v vsebniku za zaščito tablet). Sušilno sredstvo iz silikagela je v posebni posodi in ga ne smete pogoltniti.

Na voljo je naslednje velikosti pakiranja: škatla, ki vsebuje po 1 plastični vsebnik s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatla, ki vsebuje po 3 plastične vsebnike s 30 filmsko obloženimi tabletami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranja.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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



**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.