

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila u obliku tenofoviridizoproksilfosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičasta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta veličine približno 20,0 mm x 10,7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Zentiva je kombinacija fiksne doze efavirena, emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Indicirana je za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije-1 (HIV-1) u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina koji uz trenutnu kombiniranu antiretrovirusnu terapiju imaju virološku supresiju razina HIV-1 RNK na < 50kopija/ml tijekom više od tri mjeseca. Prije započinjanja prvog režima antiretrovirusnog liječenja, bolesnici nisu smjeli doživjeti virološki neuspjeh ni uz jednu od prethodnih antiretrovirusnih terapija i mora biti ustanovljeno da nisu bili nositelji sojeva virusa s mutacijama koje uzrokuju značajnu rezistenciju na bilo koju od triju sastavnica- koje sadrži Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Zentiva (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Dokaz koristi kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil prvenstveno se temelji na 48-tjednim podacima iz kliničkog ispitivanja u kojem su bolesnici sa stabilnom virološkom supresijom na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji prešli na liječenje kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (vidjeti dio 5.1). Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridizoproksil u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, kao ni u onih s opsežnim prethodnim liječenjima.

Nema dostupnih podataka koji bi poduprli primjenu efavirena/emtricitabina/tenofoviridizoproksila u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva je jedna tableta dnevno primijenjena peroralno.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnik treba što prije uzeti lijek

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i potom ga nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, a prošlo je više od 12 sati i uskoro je vrijeme za uzimanje sljedeće doze, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

U slučaju da bolesnik povrati unutar 1 sata od uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, treba uzeti drugu tabletu. Ako bolesnik povrati više od 1 sata nakon uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ne mora uzeti još jednu dozu.

Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na prazan želudac, jer hrana može povećati izloženost efavirenu te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Kako bi se povećala podnošljivost efavirena s obzirom na nuspojave u živčanom sustavu, preporučuje se uzimanje lijeka prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Očekuje se približno 30% manja izloženost tenofoviru (AUC) nakon uzimanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil na prazan želudac u usporedbi s izloženošću nakon uzimanja pojedinačne sastavnice tenofovirdizoproksila s hranom (vidjeti dio 5.2). Podaci o kliničkim učincima smanjenja farmakokinetičke izloženosti nisu dostupni. U bolesnika s virološkom supresijom može se očekivati ograničen klinički značaj tog smanjenja (vidjeti dio 5.1).

U slučaju da je indiciran prekid terapije jednom od sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili je potrebna prilagodba doze, dostupni su zasebni pripravci efavirena, emtricitabina i tenofovirdizoproksila. Pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

U slučaju prekida terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva potrebno je uzeti u obzir dug poluvijek efavirena (vidjeti dio 5.2) te duge unutarstanične poluvjekove emtricitabina i tenofovira. Zbog varijabilnosti ovih parametara među bolesnicima i mogućeg razvoja rezistencije treba se referirati na smjernice za liječenje HIV-a, a treba uzeti u obzir i razlog prekida terapije.

Prilagođavanje doze

Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje istodobno s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine od 50 kg ili više, može se razmotriti davanje dodatnih 200 mg efavirena na dan (ukupno 800 mg) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva se starijim osobama treba davati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je prilagoditi interval doziranja emtricitabina i tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije se ispitala u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte [CPT] stadij A) mogu se liječiti uobičajenom preporučenom dozom kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava, osobito simptoma u živčanom sustavu povezanih s efavirenom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ako se prekine liječenje lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u bolesnika koji su istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om, te bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tablete lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba progutati cijele s vodom, jednom dnevno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Teško oštećenje funkcije jetre (CPT stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom). Kompeticija efavirenza za izoenzim 3A4 citokroma P450 (CYP 3A4) može dovesti do inhibicije metabolizma i stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (npr. srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s elbasvirom/grazoprevirom zbog očekivanih značajnih sniženja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi. Do ovog učinka dolazi zbog indukcije CYP3A4 ili P-glikoproteina (P-gp) efavirenzom i može dovesti do gubitka terapijskog učinka elbasvira/grazoprevira (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s vorikonazolom. Efavirenz značajno snižava koncentraciju vorikonazola u plazmi, dok vorikonazol značajno povišuje koncentraciju efavirenza u plazmi. Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lijek s kombinacijom fiksni doza, doza efavirenza ne može se mijenjati (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), zbog rizika od sniženih plazmatskih koncentracija i smanjenih kliničkih učinaka efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika koji imaju:

- u obiteljskoj anamnezi iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu ili neko drugo kliničko stanje za koje je poznato da produljuje QTc interval
- anamnezu simptomatskih srčanih aritmija ili klinički značajne bradikardije ili kongestivnog srčanog zatajenja popraćenog smanjenom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju.

Istodobna primjena s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval (proaritmici).

Ti lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III
- neuroleptike, antidepresive
- određene antibiotike uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola
- određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- određeni antimalarici
- metadon (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva se, kao fiksna kombinacija, ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrži iste djelatne tvari – emtricitabin ili tenofovir dizoproksil.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ni lijekovima koji sadrže tenofovir alafenamid.

Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil s didanozinom (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil sa sofosbuvrom/velpatasvirom ili sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom jer se nakon istodobne primjene s efavirenzom očekuje sniženje plazmatskih koncentracija velpatasvira i voksilaprevira, što dovodi do smanjenog terapijskog učinka sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5).

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti efavirenza/emtricitabina/tenofovir dizoproksila u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Ne preporučuje se istodobna primjena s ekstraktom ginka bilobe (vidjeti dio 4.5).

Prelazak s antiretrovirusnog režima utemeljenog na inhibitoru proteaze (IP)

Trenutno raspoloživi podaci ukazuju na to da u bolesnika koji se liječe antiretrovirusnim režimom utemeljenim na inhibitoru proteaze prelazak na kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil može dovesti do smanjenog odgovora na terapiju (vidjeti dio 5.1). Te bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg povećanja virusnog opterećenja te pojave nuspojava, jer se sigurnosni profil efavirenza razlikuje od profila inhibitora proteaze.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi stoga trebali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Učinak hrane

Uzimanje kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil s hranom može povećati izloženost efavirenzu (vidjeti dio 5.2) te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

Bolest jetre

Nisu ustanovljene farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u bolesnika sa značajnim podležećim jetrenim poremećajima (vidjeti dio 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Budući da se efavirenz primarno metabolizira putem sustava CYP, potreban je oprez kada se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre. Te bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave nuspojava efavirenza, naročito simptoma u živčanom sustavu. Potrebno je periodički provoditi laboratorijske pretrage radi ocjene bolesti jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s otprije postojećom jetrenom disfunkcijom, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) te ih stoga treba nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Primijete li se znakovi pogoršanja jetrene bolesti ili stalno povišenje serumskih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale, potrebno je ocijeniti korist nastavka terapije kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u odnosu na mogući rizik od značajne toksičnosti za jetru. U tih se bolesnika mora razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Praćenje vrijednosti jetrenih enzima preporučuje se i u bolesnika koji primaju druge lijekove povezane s toksičnošću za jetru.

Jetreni događaji

Iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o zatajenju jetre i u bolesnika bez otprije postojeće jetrene bolesti ili drugih prepoznatljivih faktora rizika (vidjeti dio 4.8). Praćenje vrijednosti jetrenih enzima treba razmotriti u svih bolesnika, neovisno o postojećem oštećenju funkcije jetre ili drugim faktorima rizika.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV) ili C (HCV)

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni CART-om izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava.

Za optimalno liječenje infekcije HIV-om u bolesnika koji su istodobno zaraženi HBV-om liječnici se trebaju pridržavati važećih smjernica za liječenje HIV-a.

U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, pročitajte i sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Nisu se ispitivale sigurnost i djelotvornost kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u liječenju kronične infekcije HBV-om. Emtricitabin i tenofovir su u farmakodinamičkim ispitivanjima pojedinačno i u kombinaciji pokazali aktivnost protiv HBV-a (vidjeti dio 5.1). Ograničeno kliničko iskustvo ukazuje na to da emtricitabin i tenofoviridizoproksil ostvaruju aktivnost protiv HBV-a kada se primjenjuju u sklopu antiretrovirusne kombinirane terapije za kontrolu infekcije HIV-om. Prekid liječenja kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti popraćen teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil mora se pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje četiri mjeseca nakon prekida liječenja kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil. Ako bude prikladno, možda će biti potrebno nastaviti terapiju za hepatitis B. U bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Produljenje QTc intervala

Opaženo je produljenje QTc intervala kod primjene efavirenza (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Za bolesnike s povećanim rizikom od *torsade de pointes* ili koji primaju lijekove za koje je poznat rizik od razvoja *torsade de pointes* potrebno je razmotriti zamjenu za lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Psihijatrijski simptomi

U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su psihijatrijske nuspojave. Čini se da u bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi postoji povećan rizik od ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. To se konkretno odnosi na tešku depresiju, koja se javljala češće u bolesnika s depresijom u anamnezi. Nakon stavljanja u promet također su prijavljeni slučajevi teške depresije, samoubojstava, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije. Bolesnike treba uputiti da se u slučaju pojave simptoma poput teške depresije, psihoze ili suicidalnih misli odmah obrate svom liječniku kako bi se ocijenila mogućnost da su ti simptomi povezani s primjenom efavirenza te u tom slučaju ustanovilo nadmašuju li rizici nastavka liječenja njegovu korist (vidjeti dio 4.8).

Simptomi u živčanom sustavu

U bolesnika koji su tijekom kliničkih ispitivanja primali 600 mg efavirenza dnevno često su prijavljivani simptomi koji između ostalog uključuju omaglicu, nesanicu, somnolenciju, smanjenu koncentraciju i neuobičajene snove. Omaglica je također uočena u kliničkim ispitivanjima emtricitabina i tenofovirdizoproksila. U kliničkim ispitivanjima emtricitabina prijavljena je glavobolja (vidjeti dio 4.8). Simptomi u živčanom sustavu povezani s efavirenzom obično se počinju javljati prvog ili drugog dana terapije i uglavnom se povlače nakon dva do četiri tjedna. Bolesnicima treba reći da će se, ako se pojave, ovi česti simptomi vjerojatno poboljšati s nastavkom liječenja i da njihova pojava nije pretkazatelj kasnijeg nastupa nekih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Napadaji

Kod primjene efavirenza zabilježene su konvulzije, i to uglavnom u bolesnika koji su imali napadaje u anamnezi. U bolesnika koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno metaboliziraju u jetri, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital, možda će biti potrebno periodički kontrolirati razine tih lijekova u plazmi. U ispitivanju interakcije između lijekova, kod istodobne primjene karbamazepina s efavirenzom snizile su se koncentracije karbamazepina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez u svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je prilagoditi doze emtricitabina i tenofovirdizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Treba izbjegavati primjenu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva istodobno ili neposredno nakon primjene nekog nefrotoksičnog lijeka. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil i nefrotoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida, amfotericina B, foskarneta, ganciklovira, pentamidina, vankomicina, cidofovira, interleukina-2), bubrežna funkcija mora se kontrolirati jednom tjedno (vidjeti dio 4.5).

Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon uvođenja visokih doza ili većeg broja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u bolesnika s faktorima rizika za oštećenje bubrežne funkcije liječenih tenofovirdizoproksilom. Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje istodobno s NSAIL-om, potrebno je na odgovarajući način kontrolirati funkciju bubrega.

Pri primjeni tenofovirdizoproksila u kliničkoj praksi prijavljeni su slučajevi zatajenja bubrega, oštećenja funkcije bubrega, povišenih vrijednosti kreatinina, hipofosfatemije i proksimalne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se izračunati klirens kreatinina u svih bolesnika prije početka terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva te pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i vrijednosti fosfata u serumu) nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja te potom svakih tri do šest mjeseci u bolesnika bez bubrežnih faktora rizika. U bolesnika s bubrežnom disfunkcijom u anamnezi ili rizikom od oštećenja funkcije bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Ako je vrijednost fosfata u serumu $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ili ako se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min u bilo kojeg bolesnika koji prima lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, unutar jednoga tjedna mora se ponovno ocijeniti funkcija bubrega, uključujući mjerenja vrijednosti glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kombinirani lijek i da se intervali doziranja pojedinačnih sastavnica ne mogu mijenjati, liječenje lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Zentiva mora se prekinuti u bolesnika s potvrđenim klirensom kreatinina < 50 ml/min ili padom vrijednosti fosfata u serumu na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba razmotriti i u slučaju progresivnog slabljenja bubrežne funkcije ako nije utvrđen nijedan drugi uzrok. Ako je indiciran prekid terapije jednom od sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili ako je potrebno prilagoditi njezinu dozu, dostupni su zasebni pripravci efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila.

Učinci na kosti

Koštane abnormalnosti, poput osteomalacije, koje se mogu očitovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima te rijetko pridonose prijelomima mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.8).

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofovirdizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om. Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a kosti opažena su u bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano, u bolesnika s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja, s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovirdizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovirdizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

U slučaju sumnje na i otkrivanja koštane abnormalnosti treba se konzultirati s odgovarajućim specijalistom.

Reakcije na koži

Kod primjene pojedinačnih sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva prijavljen je blag do umjeren osip. Osip povezan s efavirenzom obično se povlači s nastavkom terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu poboljšati podnošljivost i ubrzati povlačenje osipa. U manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom prijavljen je teški oblik osipa praćen mjehurima, vlažnom deskvamacijom ili ulceracijom (vidjeti dio 4.8). Incidencija multififormnog eritema ili Stevens-Johnsonova sindroma iznosila je približno 0,1%. Primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Zentiva mora se prekinuti ako se u bolesnika razvije težak osip praćen mjehurima, deskvamacijom, zahvaćenošću sluznice ili vrućicom. Iskustvo s primjenom efavirenza u bolesnika koji su prekinuli uzimanje drugih antiretrovirusnih lijekova iz

skupine NNRTI-ja je ograničeno. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne preporučuje se bolesnicima u kojih se tijekom uzimanja lijekova iz skupine NNRTI-ja pojavila po život opasna kožna reakcija (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja vrijednosti lipida i glukoze u krvi. Te promjene mogu djelomično biti povezane s kontrolom bolesti i načinom života. U nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja na lipide, no nema čvrstog dokaza koji povezuje povećanje tjelesne težine s bilo kojim određenim liječenjem. Preporuke za praćenje lipida u krvi navode se u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je liječiti u skladu s kliničkom indikacijom.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji kod primjene stavudina, didanozina i zidovudina. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija u HIV-negativne dojenčadi izložene analogima nukleozida *in utero* i/ili postnatalno; ta su se izvješća pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne prijavljene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir kod svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje ima tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba ocijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

U uvjetima imunološke reaktivacije zabilježeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze zabilježeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika dugotrajno izloženih CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri kretanju.

Bolesnici s mutacijama virusa HIV-1

Primjenu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba izbjegavati u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s mutacijama K65R, M184V/I ili K103N (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

Starije osobe

Kombinacija efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil nije se ispitala u bolesnika starijih od 65 godina. U starijih je bolesnika veća vjerojatnost smanjene jetrene ili bubrežne funkcije pa je stoga potreban oprez kada se starije osobe liječe lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene pri zasebnoj primjeni tih lijekova mogu se pojaviti i kod primjene lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ispitivanja interakcija s tim lijekovima provedena su samo u odraslih.

Kao lijek s fiksnom kombinacijom doza, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadržavaju sastavnice emtricitabin ili tenofoviridizoproksil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže efavirenz, osim kada je to potrebno zbog prilagodbe doze, npr. s rifampicinom (vidjeti dio 4.2). Zbog sličnosti s emtricitabinom, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s drugim analogima citidina, kao što je lamivudin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s adefovirdipivoksilom ni lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid.

Efavirenz djeluje kao induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1 *in vivo*. Plazmatske koncentracije spojeva koji su supstrati tih enzima mogu biti snižene kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom. Efavirenz može biti induktor CYP2C19 i CYP2C9; međutim *in vitro* je opažena i inhibicija pa neto učinak istodobne primjene sa supstratima tih enzima nije razjašnjen (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena efavirenza s metamizolom, koji je induktor metabolizirajućih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može prouzročiti smanjenje koncentraciju efavirenza u plazmi te potencijalno smanjiti njegovu kliničku djelotvornost. Stoga se preporučuje oprez kada se istodobno primjenjuje efavirenz s metamizolom; po potrebi treba pratiti klinički odgovor i/ili razinu lijeka.

Izloženost efavirenzu može se povećati kada se primjenjuje s lijekovima (npr. ritonavinom) ili hranom (npr. sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Spojevi ili biljni pripravci (npr. ekstrakti ginka bilobe i gospina trava) koji induciraju te enzime mogu dovesti do sniženja koncentracije efavirenza u plazmi. Istodobna primjena s gospinom travom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena s ekstraktima ginka bilobe (vidjeti dio 4.4).

In vitro i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su nizak potencijal za interakcije emtricitabina i tenofoviridizoproksila s drugim lijekovima posredovane CYP sustavom.

Interakcija s testom na kanabinoide

Efavirenz se ne vezuje za kanabinoidne receptore. Kod nekih su probirnih testova prijavljeni lažno pozitivni rezultati na kanabinoide u mokraći u nezaraženih ispitanika i ispitanika zaraženih HIV-om koji su primali efavirenz. U takvim se slučajevima preporučuje potvrditi pozitivan rezultat specifičnijom metodom, kao što je plinska kromatografija/masena spektrometrija.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot

alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) jer inhibicija njihova metabolizma može uzrokovati ozbiljne i po život opasne događaje (vidjeti dio 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i elbasvira/grazoprevira kontraindicirana je jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.3 i tablicu 1).

Vorikonazol

Istodobna primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana. Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lijek s kombinacijom fiksnih doza, doza efavirenza ne može se mijenjati, što znači da se vorikonazol i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smiju primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1).

*Gospina trava (*Hypericum perforatum*)*

Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana. Vrijednosti efavirenza u plazmi mogu se smanjiti zbog istodobne primjene gospine trave jer gospina trava inducira enzime koji metaboliziraju lijek i/ili transportne proteine. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba prekinuti njezinu primjenu te provjeriti razine virusa i po mogućnosti vrijednosti efavirenza. Nakon prestanka uzimanja gospine trave vrijednosti efavirenza mogu se povećati. Inducirajući učinak gospine trave može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka primjene (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji produljuju QT interval

Lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval i mogu dovesti do *torsade de pointes*, kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i antidepressivi, određeni antibiotici uključujući neke lijekove iz sljedećih skupina: makrolidi, fluorokinoloni, antimikotici derivati imidazola i triazola, određeni nesedacijski antihistaminici (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, određeni antimalarici i metadon (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Atazanavir/ritonavir

Nije dostupno dovoljno podataka da bi se mogla preporučiti doza atazanavira/ritonavira kod primjene u kombinaciji s efavirenzom/emtricitabinom/tenofoviridisoproksilom. Stoga se istodobna primjena atazanavira/ritonavira i lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne preporučuje (vidjeti Tablicu 1).

Didanozin

Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i didanozina se ne preporučuje (vidjeti Tablicu 1).

Sofosbuvir/velpatasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 1).

Lijekovi koji se eliminiraju putem bubrega

Budući da se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju putem bubrega, istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i lijekova koji smanjuju bubrežnu funkciju ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istodobno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva istodobno ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnih lijekova. Neki primjeri uključuju, između ostaloga, aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

Prazikvantel

Ne preporučuje se istodobna primjena prazikvantela i efavirenza zbog značajnog smanjenja koncentracije prazikvantela u plazmi, uz rizik od neuspješnog liječenja zbog pojačanog metabolizma u jetri izazvanog efavirenzom. U slučaju da je ta kombinacija potrebna, može se razmotriti povećana doza prazikvantela.

Ostale interakcije

Interakcije između lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u Tablici 1 u nastavku (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, a bez promjene kao „↔”). U zagradama su prikazani 90%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 1: Interakcije između lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
ANTIINFECTIVI		
Antivirusni lijekovi za HIV		
Inhibitori proteaze		
atazanavir/ritonavir/ tenofovirdizoproksil (300 mg jednom dnevno/ 100 mg jednom dnevno/ 245 mg jednom dnevno)	atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Istodobna primjena atazanavira/ritonavira s tenofovirom dovela je do povećane izloženosti tenofoviru. Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje funkcije bubrega.	Istodobna primjena atazanavira/ritonavira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva se ne preporučuje.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednom dnevno/ 100 mg jednom dnevno/ 600 mg jednom dnevno, svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (poslije podne): AUC: ↔* (↓ 9% do ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednom dnevno/ 200 mg jednom dnevno/ 600 mg jednom dnevno, svi se primjenjuju s hranom)	atazanavir (poslije podne): AUC: ↔*/** (↓ 10% do ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% do ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4). * U usporedbi s atazanavirom 300 mg/ritonavirom 100 mg jednom dnevno navečer, bez efavirenza. Ovo smanjenje C _{min} atazanavira moglo bi negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** Temeljeno na usporedbi s prijašnjim podacima. Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s atazanavirom/ritonavirom.	
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvaput dnevno*/ 100 mg dvaput dnevno/ 600 mg jednom dnevno) * niže doze od preporučenih; slični rezultati očekuju se s preporučenim dozama	darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir -dizoproksil u kombinaciji s darunavirom/ritonavirom 800/100 mg jednom dnevno može rezultirati suboptimalnim C _{min} darunavira. Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavirom, treba primijeniti dozu darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput dnevno. Darunavir/ritonavir treba uzimati pažljivo u kombinaciji s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/
darunavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil (300 mg dvaput dnevno*/ 100 mg dvaput dnevno/ 245 mg jednom dnevno) * niža doza od preporučene	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C_{max}, C_{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
darunavir/ritonavir/emtricitabine	Interakcija nije ispitana. Zbog različitih putova eliminacije ne očekuje se nikakva interakcija.	Tenofovir disoproxil Zentiva. Vidjeti redak za ritonavir u nastavku. Može biti indicirano praćenje funkcije bubrega, osobito u bolesnika s podležećom sistemskom bolešću ili bolešću bubrega te u bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvaput dnevno/100 mg dvaput dnevno/600 mg jednom dnevno)	Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije.	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva i fosamprenavir/ritonavir mogu se uzimati zajedno bez prilagođavanja doze. Vidjeti redak za ritonavir u nastavku.
fosamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
fosamprenavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
indinavir/efavirenz (800 mg svakih 8 sati/200)	efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru uočeno je kada se indinavir u dozi od 1000 mg svakih 8 sati davao zajedno s efavirenzom u dozi od 600 mg jednom dnevno (indukcija CYP3A4) Za podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze vidjeti dio o ritonaviru u nastavku.	Nije dostupno dovoljno podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu indinavira ako se primjenjuje s kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproksil. Iako nije ustanovljen klinički značaj sniženih koncentracija indinavira, prilikom odabira režima koji sadrži i efavirenz, sastavnicu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, i indinavir, potrebno je uzeti u obzir opseg farmakokinetičke interakcije.
indinavir/emtricitabin (800 mg svakih 8 sati/200 mg jednom dnevno)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C_{max}, C_{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
indinavir/tenofovirdizoproksil (800 mg svakih 8 sati/245 mg jednom dnevno)	indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
lopinavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil (400 mg dvaput dnevno/100 mg dvaput dnevno/245 mg jednom dnevno)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) Više koncentracije tenofovira mogu potencirati štetne događaje povezane s tenofovirom, uključujući poremećaj funkcije bubrega.	Nije dostupno dovoljno podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu lopinavira/ritonavira kada se primjenjuje s kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofovir -dizoproksil. Istodobna primjena lopinavira/ritonavira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva se ne preporučuje.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/efavirenz tablete lopinavira/ritonavira/efavirenz (400/100 mg dvaput dnevno/600 mg jednom dnevno) (500/125 mg dvaput dnevno/600 mg jednom dnevno)	Znatno smanjenje izloženosti lopinaviru zbog kojega je potrebna prilagodba doze lopinavira/ritonavira. Kod primjene u kombinaciji s efavirenzom i dva NRTI-ja, doza lopinavira/ritonavira (meke kapsule) od 533/133 mg dvaput dnevno dovodi do sličnih koncentracija lopinavira u plazmi kao i lopinavir/ritonavir (meke kapsule) u dozi od 400/100 mg dvaput dnevno bez efavirenza (podaci iz prethodnih ispitivanja) Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40% Koncentracije lopinavira: slične kao uz lopinavir/ritonavir u dozi od 400/100 mg dvaput dnevno bez efavirenza. Kada se primjenjuje s efavirenzom, potrebna je prilagodba doze lopinavira/ritonavira. Za podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze vidjeti dio o ritonaviru u nastavku.	
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
ritonavir/efavirenz (500 mg dvaput dnevno/600 mg jednom dnevno)	ritonavir: AUC ujutro: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) AUC navečer: ↔ C_{max} ujutro: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) C_{max} navečer: ↔ C_{min} ujutro: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) C_{min} navečer: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) (inhibicija oksidativnog metabolizma u kojem sudjeluju enzimi CYP) Kada se efavirenz primjenjivao s ritonavirovom u dozi od 500 mg ili 600 mg dvaput dnevno, bolesnici nisu dobro podnosili tu kombinaciju (zabilježeni su npr. omaglica, mučnina, parastezije i povišene vrijednosti jetrenih enzima). Nije dostupno dovoljno podataka o podnošljivosti efavirenza u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg, jednom ili dvaput dnevno).	Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira u dozama od 600 mg s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ako se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje s niskim dozama ritonavira, potrebno je uzeti u obzir mogućnost povećane incidencije štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.
ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
ritonavir/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Za podatke o istodobnoj primjeni efavirenza s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s inhibitorom proteaze vidjeti dio o ritonaviru iznad.	Nije dostupno dovoljno podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu sakvinavira/ritonavira kada se primjenjuje s kombinacijom efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdizoproksil. Istodobna primjena sakvinavira/ritonavira s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/
sakvinavir/ritonavir/tenofovirdizoproksil	Kod istodobne primjene tenofovirdizoproksila sa sakvinavirom pojačanim ritonavirovom nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
sakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Tenofovir disoproxil Zentiva se ne preporučuje. Primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze se ne preporučuje.
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg dvaput dnevno/600 mg jednom dnevno)	maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadržava maravirok.
maravirok/tenofovirdizoproksil (300 mg dvaput dnevno/245 mg jednom dnevno)	maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	
maravirok/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Inhibitor prijenosa lanca integraze		
raltegravir/efavirenz (400 mg u jednoj dozi/-)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i raltegravir mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
raltegravir/tenofovirdizoproksil (400 mg dvaput dnevno/-)	raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mekanizam interakcije nije poznat) tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
raltegravir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
NRTI i NNRTI		
NRTI/efavirenz	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcije između efavirenza i NRTI-ja, osim za lamivudin, zidovudin i tenofovirdizoproksil. Nisu ustanovljene klinički značajne interakcije niti se one očekuju jer se NRTI i efavirenz metaboliziraju različitim putovima kao pa nije vjerojatno da će doći do kompeticije za iste metaboličke enzime i putove eliminacije.	Zbog sličnosti između lamivudina i emtricitabina, sastavnice lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istodobno s lamivudinom (vidjeti dio 4.4).
NNRTI/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	Kako se primjena dvaju NNRTI-ja nije pokazala korisnom u smislu djelotvornosti i sigurnosti, istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i drugog NNRTI-ja se ne preporučuje.
didanozin/tenofovirdizoproksil	Istodobna primjena tenofovirdizoproksila i didanozina dovodi do povećanja sistemske izloženosti didanozinu za 40 – 60%.	Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i didanozina se ne preporučuje. Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik
didanozin/efavirenz	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena zajedno s terapijom tenofovirdizoproksilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Antivirusni lijekovi za hepatitis C		
elbasvir/grazoprevir + efavirenz	elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na elbasvir) grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (indukcija CYP3A4 ili P-gp-a – učinak na grazoprevir) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana zato što može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj je gubitak posljedica značajnog smanjenja koncentracije elbasvira/grazoprevira u plazmi prouzročenog indukcijom CYP3A4 ili P-gp-a. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za elbasvir/grazoprevir.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
glekaprevir/pibrentasvir/efavirenz	Očekuje se: glekaprevir: ↓ pibrentasvir: ↓	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom, komponentom lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi te dovesti do smanjenog terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Za više informacija vidjeti informacije o propisivanju glekaprevira/pibrentasvira.

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednom dnevno) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jednom dnevno)	ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24) sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)	Ne preporučuje se prilagodba doze. Povećano izlaganje tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Potrebno je pomno nadzirati funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jednom dnevno) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jednom dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	Očekuje se da će istodobna primjena kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil i sofosbuvira/velpatasvira li sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira sniziti plazmatske koncentracije velpatasvira i voksilaprevira. Istodobna primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i sofosbuvira/velpatasvira ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg jednom dnevno) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jednom dnevno)	Interakcija je ispitana samo sa sofosbuvirom/velpatasvirom. <i>Očekuje se:</i> voksilaprevir: ↓	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
sofosbuvir (400 mg jednom dnevno) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jednom dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i sofosbuvir mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
Antibiotici		
klaritromicin/efavirenz (500 mg dvaput dnevno/400 mg jednom dnevno)	klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) U 46% nezaraženih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin pojavio se osip.	Nije poznat klinički značaj promjena razina klaritromicina u plazmi. Može se razmotriti primjena alternative klaritromicinu (npr. azitromicin). Nisu ispitivane kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproksil s drugim makrolidnim antibioticima, npr. eritromicinom.
klaritromicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
klaritromicin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
Antimikobakterici		
rifabutin/efavirenz (300 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Kada se rifabutin primjenjuje zajedno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, njegovu dnevnu dozu treba povećati za 50%. U režimima gdje se rifabutin daje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba razmotriti udvostručenje doze rifabutina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno ocijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2).
rifabutin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rifabutin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
rifampicin/efavirenz (600 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kod istodobne primjene rifampicina i lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, povećanje dnevne doze efavirena za 200 mg (ukupno 800 mg) može pružiti sličnu izloženost kao kod primjene dnevne doze od 600 mg bez rifampicina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno ocijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu rifampicina kada se primjenjuje s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
rifampicin/tenofovirdizoproksil (600 mg jednom dnevno/245 mg jednom dnevno)	rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
rifampicin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
Antimikotici		
itakonazol/efavirenz (200 mg dvaput dnevno/600 mg jednom dnevno)	itakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (sniženje koncentracija itakozanola: indukcija CYP3A4) hidroksiitakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Budući da se ne može dati preporuka za dozu itakonazola kada se on primjenjuje s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, treba razmotriti primjenu neke druge antimikotičke terapije.
itakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
itakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/efavirenz (-/400 mg jednom dnevno)	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcija UDP-G)	Istodobnu primjenu posakonazola i lijeka Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva treba izbjegavati, osim ako korist za bolesnika nadmašujeod rizik.
posakonazol/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
posakonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvaput dnevno/400 mg jednom dnevno)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) Istodobna primjena standardnih doza efavirenza i vorikonazola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	Budući da je Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva liječ s fiksnom kombinacijom doza, doza efavirenza se ne može mijenjati, što znači da se vorikonazol i Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva ne smiju primjenjivati istodobno.
vorikonazol/emtracitibin	Interakcija nije ispitana.	
vorikonazol/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
Antimalarici		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (tableta od 20/120 mg, 6 doza od 4 tablete tijekom 3 dana/600 mg jednom dnevno)	artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% dihidroartemizinin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Budući da sniženje koncentracije artemetera, dihidroartemizinina ili lumefantrina mogu za posljedicu imati smanjenu djelotvornost protiv malarije, preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i tableta artemetera/lumefantrina.
artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
artemeter/lumefantrin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
atovakon i progvanilklorid/efavirenz (jedna doza od 250/100 mg/600 mg jednom dnevno)	atovakon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	Istodobnu primjenu atovakvona/progvanila s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba izbjegavati.
atovakon i progvanilklorid/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atovakon i progvanilklorid/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (sniženje koncentracija karbamazepina: indukcija CYP3A4; sniženje koncentracije efavirenza: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) Istodobna primjena viših doza efavirenza ili karbamazepina nije ispitana.	Ne može se dati preporuka za dozu kod primjene lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s karbamazepinom. Potrebno je razmotriti primjenu nekog drugog antikonvulziva. Povremeno treba kontrolirati vrijednosti karbamazepina u plazmi.
karbamazepin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
karbamazepin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati izoenzima CYP	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom ni tenofovirdizoproksilom. Postoji mogućnost sniženja ili povišenja plazmatskih koncentracija fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati izoenzima CYP kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom.	Kada se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat izoenzima CYP450 treba periodički kontrolirati vrijednosti antikonvulziva.
valproična kiselina/efavirenz (250 mg dvaput dnevno/600 mg jednom dnevno)	Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirenza. Ograničeni podaci pokazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i valproična kiselina mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze. Bolesnike treba nadzirati radi kontrole napadaja.
valproična kiselina/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
valproična kiselina/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se vigabatrin i gabapentin eliminiraju isključivo nepromijenjeni mokraćom i nije vjerojatno da će se natjecati za iste metaboličke enzime i putove eliminacije kao efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva i vigabatrin ili gabapentin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
vigabatrin/emtricitabine gabapentin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
vigabatrin/tenofovirdizoproksil gabapentin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Efavirenz može uzrokovati povišenje ili sniženje plazmatskih koncentracija i učinaka varfarina ili acenokumarola.	Kada se varfarin ili acenokumarol primjenjuju istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, može biti potrebna prilagodba njihove doze.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Ako se sertralin primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, kod povećanja doze sertralina treba se voditi kliničkim odgovorom.
sertralin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
sertralin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/efavirenz (20 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	paroksetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva i paroksetin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
paroksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
paroksetin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila)
fluoksetin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Budući da fluoksetin ima metabolički profil sličan paroksetinu, tj. snažan inhibicijski učinak na CYP2D6, može se očekivati izostanak interakcije.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva i fluoksetin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
fluoksetin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
fluoksetin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina		
bupropion/efavirenz [jedna doza od 150 mg (s održanim oslobađanjem)/600 mg jednom dnevno]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Dozu bupropiona treba povećavati u skladu s kliničkim odgovorom, ali ne smije se prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebna prilagodba doze efavirenza.
bupropion/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
bupropion/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI		
Blokatori kalcijevih kanala		
diltiazem/efavirenz (240 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetildiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povećanje parametara farmakokinetike efavirenza ne smatra se klinički značajnim.	Kod istodobne primjene s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, dozu diltiazema treba prilagođavati u skladu s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem).
diltiazem/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C_{max}, C_{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila)
diltiazem/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Nije ispitana interakcija s efavirenzom, emtricitabinom ni tenofoviridizoproksilom. Kod istodobne primjene efavirena i blokatora kalcijevih kanala koji je supstrat enzima CYP3A4, postoji mogućnost sniženja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala.	Kod istodobne primjene s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, dozu blokatora kalcijevih kanala treba prilagođavati u skladu s kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala).
LIJEKOVI ZA SNIŽAVANJE RAZINE LIPIDA		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Potrebno je periodički kontrolirati vrijednosti kolesterola. Možda će biti potrebno prilagođavati dozu atorvastatina kada se on primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin).
atorvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
atorvastatin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
pravastatin/efavirenz (40 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	
pravastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Potrebno je periodički kontrolirati vrijednosti kolesterola. Možda će biti potrebno prilagođavati dozu pravastatina kada se on primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin).
pravastatin/tenofoviridizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
simvastatin/efavirenz (40 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) simvastatinska kiselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije utjecala na vrijednosti AUC ni C_{max} efavirenza.	Potrebno je periodički kontrolirati vrijednosti kolesterola. Možda će biti potrebno prilagođavati dozu pravastatina kada se on primjenjuje istodobno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin).
simvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
simvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/efavirenz	Interakcija nije ispitana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje putem fecesa te se ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i rosuvastatin mogu se primjenjivati istodobno bez prilagodbe doze.
rosuvastatin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
rosuvastatin/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Peroralna primjena: etinilestradiol+norgestimat/ efavirenz (0,035 mg+0,25 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) norgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: ne postoji klinički značajna interakcija. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat.	Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti i pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etinilestradiol/ tenofovirdizoproksil (-/245 mg jednom dnevno)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
norgestimat/etinilestradiol/ emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C_{max}, C_{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
Injekcija: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m., jedna doza DMPA)	U tromjesečnom ispitivanju interakcija između lijekova nisu ustanovljene značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima MPA između ispitanika koje su primale antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala efavirenz i ispitanica koje nisu primale antiretrovirusnu terapiju. Slične su rezultate dobili i drugi ispitivači, premda su razine MPA u plazmi u drugom ispitivanju bile varijabilnije. U oba su ispitivanja razine progesterona u plazmi ispitanica koje su primale efavirenz i DMPA ostale niske, sukladno supresiji ovulacije.	Zbog ograničenosti dostupnih podataka, uz hormonske kontraceptive mora se koristiti i pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
DMPA/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
DMPA/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Nakon stavljanja lijeka u promet povremeno je prijavljen izostanak kontraceptivnog učinka etonogestrela u bolesnica koje su uzimale efavirenz.	Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti i pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
etonogestrel/tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	
etonogestrel/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
IMUNOSUPRESIVI		
Imunosupresivi koji se metaboliziraju uz pomoć enzima CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Može se očekivati smanjena izloženost imunosupresivima (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu.	Možda će biti potrebno prilagođavati dozu imunosupresiva. Kada se uvodi ili prekida liječenje lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije imunosupresiva tijekom najmanje 2 tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).
takrolimus/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (0,1 mg/kg jednom dnevno/200 mg/245 mg jednom dnevno)	takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ tenofovirdizoproksil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (35-100 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U ispitivanju kod intravenskih ovisnika zaraženih HIV–om istodobna primjena efavirenza i metadona dovela je do sniženja koncentracije metadona u plazmi i znakova ustezanja od opijata. Doza metadona povećana je za srednju vrijednost od 22% kako bi se ublažili simptomi ustezanja.	Treba izbjegavati istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zbog rizika od produljenja QTc-a (vidjeti dio 4.3).
metadon/tenofovirdizoproksil (40-110 mg jednom dnevno/245 mg jednom dnevno)	metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
metadon/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC-a, C _{max} , C _{min} uz 90%-tne intervale pouzdanosti, ako su dostupni (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila)
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50% norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija.	Usprkos smanjenoj izloženosti buprenorfinu, nijedan bolesnik nije imao simptome ustezanja. Pri istodobnoj primjeni s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva možda neće biti potrebna prilagodba doze buprenorfina.
buprenorfin/nalokson/ emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
buprenorfin/nalokson/ tenofovirdizoproksil	Interakcija nije ispitana.	

¹ Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kod istodobne primjene efavirena i azitromicina, cetirizina, fosampremavira/ritonavira, lorazepama, zidovudina, antacida koji sadržavaju aluminijev/magnezijev hidroksid, famotidina ili flukonazola. Potencijal za interakcije između efavirena i drugih azolskih antimikotika, poput ketokonazola, nije ispitan.

Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kod istodobne primjene emtricitabina i stavudina, zidovudina ili famciklovira. Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kod istodobne primjene tenofovirdizoproksila s emtricitabinom, ili ribavirinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi (vidjeti nastavak teksta i dio 5.3)

Žene koje uzimaju Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva trebaju izbjegavati trudnoću. Prije početka terapije lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test na trudnoću.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Tijekom liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uvijek treba primjenjivati mehanička kontracepcijska sredstva u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (kao što su oralni i drugi hormonski kontraceptivi, vidjeti dio 4.5).

Zbog dugog poluvijeka efavirena, preporučuje se primjena odgovarajućih kontracepcijskih metoda tijekom 12 tjedana nakon prekida primjene lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Trudnoća

Efavirenz

Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja koji je sadržavao efavirenz (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom doza koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje koji upućuju na oštećenje neuralne cijevi kod primjene tableta s fiksnom kombinacijom doza efavirena/emtricitabina/ tenofovirdizoproksila. Uzročna povezanost tih događaja s primjenom efavirena nije utvrđena i nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja

neuralne cijevi dolazi tijekom prva 4 tjedna razvoja ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj se potencijalni rizik odnosi na žene koje su izložene efavirenu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima (engl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) zaprimljena su prospektivna izvješća o 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja koji je uključivao efavirenz tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednoga je djeteta prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženima u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirena te onima u kontrolnoj skupini HIV-negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji kreće se u rasponu od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece. Malformacije ploda opažene su i kod ženki majmuna koje su primale efavirenz (vidjeti dio 5.3).

Emtricitabin i tenofovirdizoproksil

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ukazuju da emtricitabin i tenofovirdizoproksil ne uzrokuje malformacije i da nema feto/neonatalni toksični učinak. Ispitivanja emtricitabina i tenofovirdizoprosila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje efavirenzom/emtricitabinom/ tenofovirdizoproksilom.

Dojenje

Pokazalo se da se efavirenz, emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima efavirena, emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad. Stoga se Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a na dojenče.

Plodnost

Nema podataka o učinku kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak efavirena, emtricitabina ili tenofovirdizoprosila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, tijekom liječenja efavirenzom, emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom zabilježeni su slučajevi omaglice. Efavirenz može uzrokovati i smetnje koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da, ako se u njih pojave navedeni simptomi, trebaju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih radnji kao što su vožnja ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kombinacija efavirena, emtricitabina i tenofovirdizoprosila ispitana je u 460 bolesnika koji su primali tabletu s kombinacijom fiksnih doza efavirena/emtricitabina/tenofovirdizoprosila (ispitivanje AI266073) ili lijekove s pojedinačnom sastavnicom (ispitivanje GS-01-934). Nuspojave su općenito odgovarale onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima pojedinačnih sastavnica. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika liječenih do 48 tjedana u ispitivanju AI266073 za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil bile su psihijatrijski poremećaji (16%), poremećaji živčanog sustava (13%) i poremećaji probavnog sustava (7%).

Prijavljene su kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i multiformnog eritema, neuropsihijatrijske nuspojave (uključujući tešku depresiju, samoubojstvo, psihotično ponašanje, napadaje), teški jetreni događaji, pankreatitis i laktacidoza (ponekad sa smrtnim ishodom).

Prijavljeni su i rijetki događaji oštećenja funkcije bubrega i zatajenja bubrega te manje česti događaji proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom), što je ponekad dovelo do koštanih abnormalnosti (koje su rijetko pridonijele nastanku prijeloma). Preporučuje se pratiti funkciju bubrega u bolesnika koji primaju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (vidjeti dio 4.4).

Prekid primjene kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti popraćen teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Primjena kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil s hranom može povećati izloženost efavirenu te dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje se na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet smatra da bi mogle biti povezane s kombinacijom efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridizoproksil ili pojedinačnim sastavnicama kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, navedene su u sljedećoj Tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i sastavnicama efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridizoproksil kojima se mogu pripisati. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Nuspojave povezane s primjenom kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil: Nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja i za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil prijavljene u ispitivanju AI266073 (tijekom 48 tjedana, n = 203), a koje nisu povezane s nekom od pojedinačnih sastavnica kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil uključuju:

Često: - anoreksija
 Manje često: - suha usta
 - nesuvisao govor
 - povećan tek
 - smanjen libido
 - mialgija

Tablica 2: Nuspojave povezane s kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil navedene prema sastavnici/ sastavnicama kojoj/kojima se pripisuju

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridizoproksil
Poremećaji krvi i limfnog sustava:			
Često		neutropenija	
Manje često		anemija ¹	
Poremećaji imunološkog sustava:			
Često		alergijska reakcija	
Manje često	preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane:			
Vrlo često			hipofosfatemija ²
Često	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često	hiperkolesterolemija ³		hipokalijemija ²
Rijetko			laktacidoza

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
Psihijatrijski poremećaji:			
Često	depresija (teška u 1,6% slučajeva) ³ , anksioznost ³ , neuobičajeni snovi ³ , nesanica ³	neuobičajeni snovi, nesanica	
Manje često	pokušaj samoubojstva ³ , suicidalne misli ³ , psihoza ³ , manija ³ , paranoja ³ , halucinacije ³ , euforično raspoloženje ³ , afektivna labilnost ³ , konfuzija ³ , agresivnost ³ , katatonija ³		
Rijetko	izvršeno samoubojstvo ^{3,4} , deluzija ^{3,4} , neuroza ^{3,4}		
Poremećaji živčanog sustava:			
Vrlo često		glavobolja	omaglica
Često	cerebelarni poremećaji koordinacije i ravnoteže ³ , somnolencija (2,0%) ³ , glavobolja (5,7%) ³ , poremećaj pozornosti (3,6%) ³ , omaglica (8,5%) ³	omaglica	glavobolja
Manje često	konvulzije ³ , amnezija ³ , neuobičajeno razmišljanje ³ , ataksija ³ , abnormalna koordinacija ³ , agitacija ³ , tremor		
Poremećaji oka:			
Manje često	zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta:			
Manje često	tinitus, vrtoglavica		
Krvožilni poremećaji:			
Manje često	navale crvenila		
Poremećaji probavnog sustava:			
Vrlo često		proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često	proljev, povraćanje, bol u trbuhu, mučnina	povišene vrijednosti amilaze, uključujući povišene vrijednosti gušteračne amilaze, povišene serumske vrijednosti lipaze, povraćanje, bolovi u abdomenu, dispepsija	bol u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija
Manje često	pankreatitis		pankreatitis

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
Poremećaji jetre i žuči:			
Često	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze (GGT)	povišen AST u serumu i/ili povišen ALT u serumu, hiperbilirubinemija	povišene vrijednosti transaminaza
Manje često	akutni hepatitis		
Rijetko	zatajenje jetre ^{3,4}		jetrena steatoza, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:			
Vrlo često	osip (umjeren do težak, 11,6%; svi stupnjevi, 18%) ³		osip
Često	pruritus	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, svrbež, pruritus, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) ¹	
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem ³ , težak osip (< 1%)	angioedem ⁴	
Rijetko	fotoalergijski dermatitis		angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:			
Vrlo često		povišene vrijednosti kreatin kinaze	
Često			smanjena mineralna gustoća kostiju ³
Manje često			rabdomioliza ² , mišićna slabost ²
Rijetko			osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{2,4} , miopatija ²

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:			
Manje često			povišene vrijednosti kreatinina, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom
Rijetko			zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ⁴ , nefrogeni diabetes insipidus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:			
Manje često	ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:			
Vrlo često			astenija
Često	umor	bol, astenija	

¹ Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kada se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika.

² Ova nuspojava može nastupiti kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovirdizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

³ Dodatne podatke potražite u dijelu 4.8 Opis odabranih nuspojava.

⁴ Ova je nuspojava uočena tijekom praćenja nakon stavljanja u promet za efavirenz, emtricitabin ili tenofovirdizoproksil. Kategorija učestalosti procijenjena je na osnovi statističkog izračuna utemeljenog na ukupnom broju bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (n = 3969) ili izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofovirdizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

Osip

U kliničkim ispitivanjima efavirenta osipi su se obično javljali u prva dva tjedna od početka liječenja efavirenzom u obliku blagih do umjerenih makulopapularnih kožnih erupcija. U većine bolesnika osip se s nastavkom liječenja efavirenzom povukao unutar mjesec dana. Moguće je ponovno započeti liječenje kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil u bolesnika u kojih je terapija prekinuta zbog osipa. Kod ponovnog uvođenja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Psihijatrijski simptomi

Čini se da bolesnici sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi imaju veći rizik za razvoj ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava koje su navedene u stupcu za efavirenz u Tablici 2.

Simptomi u živčanom sustavu

Simptomi u živčanom sustavu česti su kod efavirenta, jedne od sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima efavirenta umjereni do teški simptomi u živčanom sustavu uočeni su u 19% (teški u 2%) bolesnika, a u 2% bolesnika terapija je zbog tih simptoma prekinuta. Simptomi se obično javljaju prvog ili drugog dana terapije efavirenzom i uglavnom se povlače nakon prva dva do četiri tjedna. Mogu se javiti i češće ako se kombinacija efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil uzima istodobno s hranom, možda zbog povišene razine efavirenta u plazmi (vidjeti dio 5.2). Čini se da primjena doze prije spavanja poboljšava podnošljivost tih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Zatajenje jetre kod primjene efavirenta

U nekoliko izvješća o zatajenju jetre nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve bolesnika bez prethodne bolesti jetre i drugih prepoznatljivih faktora rizika, opisan je fulminantni tijek, koji je u nekim slučajevima uznapredovao do transplantacije ili smrti.

Oštećenje funkcije bubrega

Kombinacija efavirent/emtricitabin/tenofoviridizoproksil može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Sažetak sigurnosnog profila). Proksimalna bubrežna tubulopatija u načelu se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno povuklo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim faktorima rizika za oštećenje bubrega, uznapredovalom HIV-bolešću ili bolesnici koji istodobno primaju nefrotoksične lijekove) izloženi su povećanom riziku od nepotpunog oporavka bubrežne funkcije usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza

Slučajevi laktacidoze prijavljeni su kod primjene tenofoviridizoproksila samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima, kao što su teško oštećenje funkcije jetre (CPT, stadij C) (vidjeti dio 4.3), ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine te povišenja vrijednosti lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti ili autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću ili bolesnika dugotrajno izloženih CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti primjene kod djece mlađe od 18 godina.

Ne preporučuje se primjena lijeka Efavirent/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u toj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Starije osobe

Kombinacija efavirent/emtricitabin/tenofoviridizoproksil nije se ispitivala u bolesnika starijih od 65 godina. U starijih je osoba veća vjerojatnost smanjene funkcije jetre ili bubrega pa je stoga potreban oprez prilikom liječenja starijih osoba lijekom Efavirent/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Tenofoviridizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pomno praćenje funkcije bubrega u svakog bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječi lijekom Efavirent/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om ili HCV-om

U ispitivanju GS-01-934 samo je ograničen broj bolesnika bio istodobno zaražen i HBV-om (n=13) ili HCV-om (n=26). Profil nuspojava efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om/HBV-om ili HIV-om/HCV-om bio je sličan profilu uočenom u bolesnika zaraženih HIV-om bez druge istodobne infekcije. No, kao što se u toj populaciji bolesnika moglo očekivati, porast vrijednosti AST-a i ALT-a bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja

U bolesnika s HIV-om koji su istodobno zaraženi HBV-om se nakon prekida liječenja mogu pojaviti klinički i laboratorijski znakovi hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Pojedini bolesnici koji su slučajno uzeli dozu od 600 mg dvaput na dan prijavili su pojačanje simptoma u živčanom sustavu. Jedan je bolesnik imao nevoljne mišićne kontrakcije.

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te mu se po potrebi mora pružiti standardno potporno liječenje.

Kako bi se olakšalo uklanjanje neapsorbiranog efavirenza može se primijeniti aktivni ugljen. Nema specifičnog protulijeka za predoziranje efavirenzom. Budući da se efavirenz u velikoj mjeri veže za proteine, mala je vjerojatnost da bi se dijalizom uklonile značajne količine lijeka iz krvi.

Hemodijalizom se može ukloniti do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirotici za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije; ATK oznaka: J05AR06

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze virusa HIV-1 koji ne dovodi do značajne inhibicije reverzne transkriptaze virusa HIV-2 ni staničnih DNK polimeraza (α , β , γ i δ). Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenzin monofosfata.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabin trifosfat odnosno tenofovir difosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat kompetitivno inhibiraju reverznu transkriptazu virusa HIV-1, što rezultira prekidom lanca DNK.

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat slabi su inhibitori DNK polimeraza u sisavaca, a toksičnost za mitohondrije nije dokazana ni *in vitro* ni *in vivo*.

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirenza na QTc interval procijenjen je u otvorenom, aktivnim komparatorom i placebom kontroliranom, ukriženom ispitivanju QT-a s jednim fiksnim slijedom 3 razdoblja odnosno 3 liječenja u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana, u ispitanika s genotipom CYP2B6 *6/*6 srednja vrijednost C_{max} efavirenza bila je 2,25 puta veća od srednje vrijednosti C_{max} u ispitanika s genotipom CYP2B6 *1/*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirenza i produljenja QTc-a. Na temelju odnosa između koncentracije i QTc-a, srednja vrijednost produljenja QTc-a i gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6*6/*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Efavirenz je pokazao antivirusnu aktivnost protiv većine izolata koji ne pripadaju skupini B (podtipovi A, AE, AG, C, D, F, G, J i N), dok je protiv virusa skupine O imao smanjenu antivirusnu aktivnost. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F i G virusa HIV-1. Tenofovir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv skupina A, B, C, D, E, F, G i O virusa HIV-1. I emtricitabin i tenofovir pokazali su aktivnost protiv specifičnog soja virusa HIV-2 te antivirusnu aktivnost protiv HBV-a.

U kombiniranim ispitivanjima zajedničke *in vitro* antivirusne aktivnosti efavirenza i emtricitabina, efavirenza i tenofovira te emtricitabina i tenofovira, zapaženi su aditivni do sinergijski antivirusni učinci.

Rezistencija

Rezistencija na efavirenz može se izdvojiti *in vitro*, a rezultirala je pojedinačnim ili višestrukim aminokiselinskim supstitucijama u reverznoj transkriptazi (RT) virusa HIV-1, uključujući L100I, V108I, V179D i Y181C. K103N je bila najčešće zabilježena supstitucija u reverznoj transkriptazi virusnih izolata u bolesnika kod kojih je tijekom kliničkih ispitivanja efavirenza došlo do povećanja koncentracije virusa. Zabilježene su i supstitucije u reverznoj transkriptazi na mjestima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225, ali one su bile rjeđe i često su se javljale samo u kombinaciji s K103N. Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin *in vitro* pokazali su da supstitucija K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI-ja.

Vjerojatnost križne rezistencije između efavirenza i NRTI-ja je mala zbog različitih mjesta vezivanja na ciljnom mjestu i različitih mehanizama djelovanja. Vjerojatnost križne rezistencije između efavirenza i inhibitora proteaze je mala jer su uključeni različiti ciljni enzimi.

Rezistencija na emtricitabin ili tenofovir opažena je *in vitro* te u nekih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 zbog supstitucije u reverznoj transkriptazi na mjestu M184V ili M184I uz emtricitabin ili supstitucije u reverznoj transkriptazi na mjestu K65R uz tenofovir. Virusi s mutacijom M184V/I rezistentni na emtricitabin bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R također se može izdvojiti abakavirom ili didanozinom, a rezultirala je smanjenom osjetljivošću na te lijekove te na lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Treba izbjegavati tenofovirdizoproksil u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s mutacijom K65R. Mutacije K65R i M184V/I potpuno su osjetljive na efavirenz. Uz to, tenofovirom je izdvojena supstitucija K70E u reverznoj transkriptazi virusa HIV-1, koja rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

Bolesnici u kojih je HIV-1 eksprimirao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (engl. *thymidine-analogue associated mutations*, TAMs), koje su uključivale supstituciju u reverznoj transkriptazi M41L ili L210W, pokazali su smanjenu osjetljivost na tenofovirdizoproksil.

Rezistencija in vivo (bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima)

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 144 tjedna (GS-01-934) u kojem su bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima primali efavirenz, emtricitabin i tenofovirdizoproksil u zasebnim formulacijama (ili efavirenz i fiksnu kombinaciju doza emtricitabina i tenofovirdizoproksila od 96. do 144. tjedna), provedeno je određivanje genotipa na plazmatskim izolatima virusa HIV-1 prikupljenima u svih bolesnika s potvrđenom koncentracijom

HIV RNK > 400 kopija/ml u 144. tjednu ili u trenutku prijevremenog prekida primjene ispitivanog lijeka (vidjeti dio o *Kliničkom iskustvu*). Počevši od 144. tjedna:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5%) analiziranih izolata prikupljenih u bolesnika iz skupine koja je primala efavirenz+emtricitabin+tenofoviridizoproksil te u 10/29 (34,5%) izolata prikupljenih u bolesnika iz skupine koja je primala efavirenz+lamivudin/zidovudin (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji je uspoređivao skupinu liječenu emtricitabinom+tenofoviridizoproksilom sa skupinom liječenom lamivudinom/zidovudinom među svim ispitanicima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ni K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se na virusima prikupljenima u 13/19 (68%) bolesnika iz skupine koja je primala efavirenz+emtricitabin+tenofoviridizoproksil te na virusima prikupljenima u 21/29 (72%) bolesnika u skupini koja je primala efavirenz+lamivudin/zidovudin. Sažetak pojava mutacija koje uzrokuju razvoj rezistencije prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3: Razvoj rezistencije u ispitivanju GS-01-934 do 144. tjedna

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofoviridizoproksil (N=244)	Efavirenz+lamivudin/ zidovudin (N=243)
Analiza rezistencije do 144. tjedna	19	31
Liječeni genotipovi	19 (100%)	29 (100%)
Rezistencija na efavirenz ¹	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu koja je primala efavirenz + emtricitabin + tenofoviridizoproksil sa skupinom koja je primala efavirenz + lamivudin/zidovudin među svim bolesnicima.

¹ Druge mutacije koje su uzrokovale rezistenciju na efavirenz uključivale su A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) i M230L (n=1).

² Mutacije povezane s analogom timidina uključivale su D67N (n=1) i K70R (n=1).

U otvorenoj proširenoj fazi ispitivanja GS-01-934, u kojoj su bolesnici uzimali kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil na prazan želudac, zabilježena su 3 dodatna slučaja rezistencije. Sva su 3 ispitanika 144 tjedna primala fiksnu dozu kombinacije lamivudina i zidovudina te efavirenz, a potom su prebačeni na kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil. U dva ispitanika s potvrđenim ponovnim povećanjem koncentracije virusa nastale su supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI), uključujući supstitucije K103N, V106V/I/M i Y188Y/C u reverznoj transkriptazi u 240. tjednu (96 tjedana uzimanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil) i 204. tjednu (60 tjedana uzimanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil). Treći je ispitanik već kod uključivanja u produžetak ispitivanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil imao supstitucije povezane s rezistencijom na efavirenz (NNRTI) i supstituciju M184V u reverznoj transkriptazi povezanu s rezistencijom na emtricitabin te je imao suboptimalni virološki odgovor i razvio supstitucije K65K/R, S68N i K70K/E NRTI povezane s rezistencijom u 180. tjednu (36 tjedana uzimanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil).

Dodatne informacije o rezistenciji *in vivo* za pojedinačne sastavnice lijeka potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) u trajanju od 144 tjedna, bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil jednom dnevno ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina dvaput dnevno uz efavirenz jednom dnevno. Bolesnici koji su dovršili 144 tjedna liječenja u jednoj od dviju skupina uključenih u ispitivanje GS-01-934 dobili su mogućnost sudjelovanja u otvorenom produžetku ispitivanja uz primjenu kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil na prazan želudac. Dostupni su podaci za 286 bolesnika koji su prebačeni na liječenje kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil: 160 bolesnika prethodno je primalo efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil, a njih 126 prethodno je primalo lamivudin i zidovudin te efavirenz. Visoke stope virološke supresije održale su se u bolesnika iz obje početne liječene skupine koji su potom primali kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u otvorenom produžetku ispitivanja. Nakon 96 tjedana liječenja kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil, u 82% bolesnika koncentracije HIV-1 RNK u plazmi održale su se na < 50 kopija/ml, a u 85% bolesnika na < 400 kopija/ml (analiza populacije predviđene za liječenje (engl. *intention-to-treat*, ITT), nedostaje=neuspjeh).

Ispitivanje AI266073 bilo je 48-tjedno otvoreno randomizirano kliničko ispitivanje provedeno u bolesnika zaraženih HIV-om, u kojemu se uspoređivala djelotvornost kombinacije efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridizoproksil s djelotvornošću antiretrovirusne terapije koja se sastojala od najmanje dva nukleozidna ili nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) u kombinaciji s inhibitorom proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, ali ne i režimom koji bi sadržavao sve sastavnice, odnosno efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil. Kombinacija efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil uzimala se na prazan želudac (vidjeti dio 4.2). Bolesnici nikada nisu doživjeli virološki neuspjeh tijekom prethodnih antiretrovirusnih terapija, nisu imali poznate mutacije virusa HIV-1 odgovorne za rezistenciju na bilo koju od triju sastavnica (efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil) i na početku su ispitivanja imali virološku supresiju u trajanju od najmanje tri mjeseca. Bolesnici su ili prešli na kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (N=203) ili su nastavili s primjenom prvotnog antiretrovirusnog režima liječenja (N=97). Podaci iz 48. tjedna pokazali su da su se u bolesnika randomiziranih za prelazak na kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil održale visoke razine virološke supresije, usporedive s onima uz prvotni režim liječenja (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Podaci o djelotvornosti iz 48. tjedna iz ispitivanja AI266073, u kojem se kombinacija efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil primjenjivala u bolesnika koji su ostvarili virološku supresiju uz kombiniranu antiretrovirusnu terapiju

Mjera ishoda	Liječena skupina		Razlika između kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil i prvotnog režima liječenja (95% CI)
	Kombinacija efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (N=203) n/N (%)	Nastavak prvotnog režima liječenja (N=97) n/N (%)	
	Bolesnici kojima je razina HIV-1 RNK < 50 kopija/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% do 25,6%)
N=isključeni	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1.2% (-2,3% do 6,7%)
N=neuspjeh	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0.5% (-7,0% do 9,3%)
Prilagođeni LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% do 2,7%)
	Bolesnici kojima je razina HIV-1 RNK < 200 kopija/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% do 2,2%)
N=isključeni	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% do 4,2%)
N=neuspjeh	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% do 7,9%)

PVR (KM): čisti virološki odgovor (engl. *pure virologic response*), ocijenjen primjenom Kaplan-Meierove (KM) metode

N: nedostaje; Prilagođeni LOCF: *Post-hoc* analiza u kojoj su se bolesnici u kojih je došlo do virološkog neuspjeha ili koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava svrstavali u kategoriju neuspjeha liječenja; za ostale bolesnike koji su izašli iz ispitivanja primijenjena je metoda prijenosa posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*, LOCF)

Zasebna analiza dviju skupina pokazala je da su u skupini koja je prethodno bila liječena inhibitorima proteaze stope odgovora bile brojčano niže u bolesnika koji su prešli na kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil [PVR (analiza osjetljivosti) od 92,4% u bolesnika koji su primali kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u usporedbi s 94,0% u bolesnika koji su nastavili primjenjivati prvotni režim liječenja: razlika (95% CI) od -1,6% (-10,0%; 6,7%). U skupini bolesnika prethodno liječenih NNRTI lijekovima stopa odgovora iznosila je 98,9% u bolesnika koji su primali kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u usporedbi s 97,4% u bolesnika koji su nastavili primjenjivati prvotni režim liječenja: razlika (95% CI) od 1,4% (-4,0%; 6,9%)].

Sličan trend uočen je u retrospektivnom kohortnom ispitivanju, u analizi podskupine prethodno liječenih bolesnika s početnom razinom HIV-1 RNK < 75 kopija/ml (podaci prikupljeni tijekom 20 mjeseci, vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Održavanje čistog virološkog odgovora (% po Kaplan-Meierovoj metodi (standardna pogreška) [95% CI]) u 48. tjednu za prethodno liječene bolesnike s početnom razinom HIV-1 RNK < 75 kopija/ml koji su prešli na liječenje kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil prema vrsti prethodnog antiretrovirusnog režima (baza podataka o bolesnicima organizacije Kaiser Permanente)

Prethodno liječenje kombinacijom sastavnica (efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil) (N=299)	Prethodni režim utemeljen na NNRTI lijekovima (N=104)	Prethodni režim utemeljen na inhibitorima proteaze (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%; 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%; 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%; 98,3%]

Trenutno nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ni u bolesnika s opsežnim prethodnim liječenjima. Nema kliničkog iskustva s kombinacijom efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u bolesnika koji su doživjeli virološki neuspjeh uz režim antiretrovirusnog liječenja prve linije ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om ukazuje na to da liječenje emtricitabinom ili tenofoviridizoproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji radi kontrole infekcije HIV-om također dovodi do smanjenja razine HBV DNK (smanjenje za 3 log₁₀, odnosno smanjenje za 4–5 log₁₀) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Da bi se utvrdila farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila primijenjenih odvojeno u bolesnika zaraženih HIV-om koristili su se zasebni farmaceutski oblici efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete koja sadrži kombinaciju efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil s jednom filmom obloženom tabletom efavirenza od 600 mg plus jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg plus jednom filmom

obloženom tabletom tenofovirdizoproksila od 245 mg (što odgovara 300 mg tenofovirdizoproksilfumarata) primijenjenih zajedno utvrđena je nakon primjene jedne doze u zdravih ispitanika natašte u ispitivanju GS-US-177-0105 (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Sažetak farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja GS-US-177-0105

Parametri	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofovirdizoproksil (n=45)		
	Test	Referenca	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenca	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenca	GMR (%) (90% CI)
C_{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
AUC_{0- posljednji} (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)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518, (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: jedna tableta s fiksnom kombinacijom doza uzeta natašte.

Referenca: jedna doza tablete efavirena od 600 mg, kapsule emtricitabina od 200 mg i tablete tenofovirdizoproksila od 245 mg natašte

Vrijednosti za test i referencu su srednje vrijednosti (% koeficijenta varijacije).

GMR (engl. *geometric least-squares mean ratio*) = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti izračunat metodom najmanjih kvadrata, CI=interval pouzdanosti

Apsorpcija

U bolesnika zaraženih HIV-om najviše koncentracije efavirena u plazmi postignute su za 5 sati, a koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže za 6–7 dana. U 35 bolesnika koji su primali 600 mg efavirena jednom dnevno zabilježene su sljedeće vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže: vršna koncentracija (C_{max}) iznosila je 12,9 ± 3,7 μM (29%) [srednja vrijednost ± standardno odstupanje (SD) (koeficijent varijacije (% CV))], C_{min} je bio 5,6 ± 3,2 μM (57%), a AUC 184 ± 73 μM·h (40%).

Emtricitabin se apsorbira brzo, a vršne koncentracije u plazmi postižu se 1–2 sata nakon uzimanja doze. Nakon peroralne primjene višestrukih doza emtricitabina u 20 bolesnika zaraženih HIV-om, vrijednost C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 1,8 ± 0,7 μg/ml (srednja vrijednost ± SD) (39% CV), C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže bio je 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%), dok je AUC iznosio 10,0 ± 3,1 μg·h/ml (31%) tijekom 24-satnog intervala doziranja.

Nakon peroralne primjene jedne doze od 245 mg tenofovirdizoproksila natašte u bolesnika zaraženih virusom HIV-1, najviše koncentracije tenofovira postignute su unutar jednog sata, a vrijednosti C_{max} i AUC-a (srednja vrijednost ± SD) (% CV) iznosile su 296 ± 90 ng/ml (30%) odnosno 2287 ± 685 ng·h/ml (30%). Bioraspoloživost tenofovira iz tenofovirdizoproksila nakon peroralne primjene u bolesnika koji su lijek uzeli natašte iznosila je približno 25%.

Učinak hrane

Kombinacija efavirena/emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije se ispitivala uz prisutnost hrane.

Primjena kapsula efavirena uz punomasni obrok povećala je srednju vrijednost AUC-a i C_{max} efavirena za 28% odnosno 79% u usporedbi s primjenom lijeka natašte. U usporedbi s primjenom natašte, primjena tenofovirdizoproksila i emtricitabina uz punomasni ili lagani obrok povećala je srednju vrijednost AUC-a tenofovira za 43,6% odnosno 40,5%, a njegov C_{max} za 16% odnosno 13,5%, bez utjecaja na izloženost emtricitabinu.

Preporučuje se uzimanje kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil na prazan želudac jer hrana može povećati izloženost efavirenu te može dovesti do povećane učestalosti nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Očekuje se približno 30% manja izloženost tenofoviru (AUC) nakon primjene kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil na prazan želudac, u usporedbi s uzimanjem zasebne sastavnice tenofovir dizoprosila s hranom (vidjeti dio 5.1).

Distribucija

Efavirenz se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (> 99%), pretežno za albumin.

Vezivanje emtricitabina za proteine ljudske plazme *in vitro* iznosi < 4% i neovisno je o koncentracijama u rasponu od 0,02 do 200 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije emtricitabina iznosio je približno 1,4 l/kg. Nakon peroralne primjene, emtricitabin se široko raspodjeljuje po cijelom tijelu. Srednja vrijednost omjera koncentracija u plazmi naspram krvi iznosila je približno 1,0, dok je srednja vrijednost omjera koncentracija u spermi naspram plazme iznosila približno 4,0.

Vezivanje tenofovira za proteine u ljudskoj plazmi ili serumu *in vitro* iznosi < 0,7% odnosno 7,2% u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/ml. Nakon intravenske primjene volumen distribucije tenofovira iznosio je približno 800 ml/kg. Nakon peroralne primjene, tenofovir se široko raspodjeljuje po cijelom tijelu.

Biotransformacija

Ispitivanja u ljudi i ispitivanja *in vitro* u kojima su se koristili ljudski jetreni mikrosomi pokazala su da se efavirenz pretežno metabolizira CYP sustavom, i to u hidroksilirane metabolite koji zatim prolaze kroz glukoronidaciju. Ti metaboliti u pravilu ne djeluju protiv virusa HIV-1. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izoenzimi odgovorni za metabolizam efavirenza te da on inhibira izoenzime CYP 2C9, 2C19 i 3A4. U ispitivanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, dok je CYP2D6 i CYP1A2 inhibirao samo u koncentracijama koje su bile znatno više od kliničkih.

Plazmatska izloženost efavirenu može biti povišena u bolesnika s homozigotnom G516T genskom inačicom izoenzima CYP2B6. Klinički značaj te povezanosti nije poznat; međutim, ne može se isključiti mogućnost učestalijih i težih nuspojava povezanih s primjenom efavirenza.

Utvrđeno je da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, a time i vlastiti metabolizam, što u nekih bolesnika može biti klinički značajno. U nezaraženih je dobrovoljaca primjena višestrukih doza efavirenza od 200 – 400 mg na dan tijekom 10 dana dovela do manje akumulacije lijeka od predviđene (22–42% manje) i kraćeg terminalnog poluvijeka od 40–55 sati (poluvijek jedne doze je 52–76 sati). Utvrđeno je i da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (supstratu UGT1A1) smanjena je u prisustvu efavirenza (vidjeti dio 4.5, Tablicu 1). Iako podaci *in vitro* upućuju na to da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje proturječna izvješća i o povećanoj i o smanjenoj izloženosti supstratima tih enzima kod istodobne primjene s efavirenom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije razjašnjen.

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule, pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (približno 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4% doze). Ispitivanja *in vitro* pokazala su da ni tenofovir dizoproksil ni tenofovir nisu supstrati CYP enzima. Ni emtricitabin ni tenofovir nisu *in vitro* inhibirali metabolizam lijekova posredovan bilo kojim od glavnih ljudskih CYP izooblika uključenih u biotransformaciju lijekova. Osim toga, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfolukuronil transferazu, enzim odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dug terminalni poluvijek od najmanje 52 sata nakon primjene pojedinačnih doza (vidjeti i podatke iz prethodno opisanog ispitivanja bioekvivalencije), odnosno 40–55 sati nakon primjene višestrukih doza. Približno 14–34% radioaktivno označene doze efavirenza izolirano je u mokraći, a manje od 1% doze izlučeno je mokraćom u nepromijenjenom obliku.

Nakon peroralne primjene poluvijek eliminacije emtricitabina iznosi približno 10 sati. Emtricitabin se prvenstveno izlučuje putem bubrega, pri čemu se čitava doza izolira u mokraći (približno 86%) i fecesu (približno 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći u obliku triju metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min.

Nakon peroralne primjene poluvijek eliminacije tenofovira iznosi približno 12–18 sati. Tenofovir se prvenstveno izlučuje putem bubrega, filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se otprilike 70–80% doze izlučuje u mokraći u nepromijenjenom obliku nakon intravenske primjene. Prividni klirens tenofovira u prosjeku je iznosio približno 307 ml/min. Procijenjeno je da bubrežni klirens iznosi približno 210 ml/min, što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja efavirenza, emtricitabina ni tenofovira u starijih bolesnika (starijih od 65 godina).

Spol

Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira slična je u bolesnika muškog i ženskog spola. Ograničeni podaci ukazuju na to da bi u žena izloženost efavirenu mogla biti veća, no ne čini se da ga one podnose slabije.

Etnička pripadnost

Ograničeni podaci ukazuju na to da bi u bolesnika s područja Azije i pacifičkog otočja izloženost efavirenu mogla biti veća, no ne čini se da ga oni podnose slabije.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil u novorođenčadi i djece mlađe od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika efavirenza, emtricitabina i tenofovirdizoproksila nakon istodobne primjene zasebnih farmaceutskih oblika ili kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije ispitivana u bolesnika zaraženih HIV-om s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetički parametri određeni su nakon primjene jednokratnih doza pojedinačnih pripravaka emtricitabina u dozi od 200 mg ili tenofovirdizoproksila u dozi od 245 mg u bolesnika koji nisu bili zaraženi HIV-om, a imali su različite stupnjeve oštećenja funkcije bubrega. Stupanj oštećenja funkcije bubrega definirao se prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija bubrega: klirens kreatinina > 80 ml/min; blago oštećenje: klirens kreatinina = 50–79 ml/min; umjereno oštećenje: klirens kreatinina = 30–49 ml/min; teško oštećenje: klirens kreatinina = 10–29 ml/min). Srednja vrijednost (% CV) izloženosti emtricitabinu porasla je s 12 µg•h/ml (25%) u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) i 34 µg•h/ml (6%) u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Srednja vrijednost (% CV) izloženosti tenofoviru porasla je s 2185 ng•h/ml (12%) u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega na 3064 ng•h/ml (30%), 6009 ng•h/ml (42%) te 15 985 ng•h/ml (45%) u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kojima je potrebna hemodijaliza, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala na 53 µg•h/ml (19%) tijekom 72 sata za emtricitabin te na 42 857 ng•h/ml (29%) tijekom 48 sati za tenofovir.

Farmakokinetika efavirenza nije se ispitivala u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, budući da se manje od 1% doze efavirenza eliminira mokraćom u nepromijenjenom obliku, očekuje se minimalan utjecaj oštećene bubrežne funkcije na izloženost efavirenu.

Ne preporučuje se primjena kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min). U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je prilagoditi interval doziranja emtricitabina i tenofovir dizoproksila, što se ne može postići kombiniranom tabletom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil nije se ispitivala u bolesnika zaraženih HIV-om s oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez u slučaju primjene kombinacije efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kombinacija efavirenz/emtricitabin/tenofovir dizoproksil ne smije se davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U ispitivanju primjene jednokratne doze efavirenza, u samo jednoga bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh-Turcotte stadij C) poluvijek efavirenza bio je dvostruko dulji, što upućuje na mogućnost puno veće akumulacije lijeka. U ispitivanju višestrukih doza efavirenza nisu utvrđeni značajni učinci na farmakokinetiku efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte stadij A) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo dovoljno podataka da bi se moglo odrediti utječe li umjereno ili teško oštećenje jetre (Child-Pugh-Turcotte stadij B ili C) na farmakokinetiku efavirenza.

Farmakokinetika emtricitabina nije se ispitivala u bolesnika koji nisu zaraženi HBV-om, a imaju različite stupnjeve insuficijencije jetre. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba zaraženih HBV-om bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u bolesnika zaraženih HIV-om.

Jednokratna doza od 245 mg tenofovir dizoproksila primijenjena je bolesnicima koji nisu bili zaraženi HIV-om, a imali su različite stupnjeve oštećenja funkcije jetre prema CPT klasifikaciji.

Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Efavirenz

Neklinička farmakološka ispitivanja sigurnosti efavirenza ne ukazuju na poseban rizik za ljude. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećena je bilijarna hiperplazija u makaki majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignuta približno dvostruko veća srednja vrijednost AUC-a nego u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka. Bilijarna hiperplazija povukla se nakon prekida primjene lijeka. U štakora je opažena bilijarna fibroza. U nekih majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine opažene su prolazne konvulzije kod primjene doza kojima je postignuta 4–13 puta veća vrijednost AUC-a nego u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka.

Uobičajeni testovi genotoksičnosti nisu pokazali mutagene niti klastogene učinke efavirenza.

Ispitivanja kancerogenosti pokazala su veću incidenciju jetrenih i plućnih tumora u ženki miševa, ali ne i u mužjaka. Nije poznat mehanizam nastajanja tumora, kao ni mogući značaj za primjenu u ljudi. Ispitivanja kancerogenosti u mužjaka miševa te mužjaka i ženki štakora bila su negativna.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su povećanu resorpciju ploda u štakora. U štakora i kunića koji su primali efavirenz nisu uočene malformacije ploda. Međutim, u ženki makaki majmuna koje su primale efavirenz zabilježene su malformacije u 3–20 plodova/novookočene mladunčadi pri koncentraciji efavirenza u plazmi sličnoj onoj u ljudi. U jednoga su ploda uočene anencefalija i unilateralna anoftalmija praćena sekundarnim povećanjem jezika, u drugoga je uočena mikrooftalmija, a u trećega rascijepljeno nepce.

Emtricitabin

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Tenofovirdizoproksil

Neklinička farmakološka ispitivanja sigurnosti tenofovirdizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višima ili jednakima kliničkim razinama izloženosti koji bi mogli biti značajni za kliničku primjenu uključuju toksičnost za bubrege i kosti te sniženje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (u majmuna) i smanjena mineralna gustoća kosti (u štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti nastupila je pri izloženosti ≥ 5 puta većoj od izloženosti u pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladih zaraženih majmuna pri vrlo visokim razinama izloženosti nakon supkutane primjene (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni u ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kosti.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu na mišjem limfomu, nepouzdanu rezultate u jednom od sojeva upotrijebljenih u Amesovu testu i slabo pozitivne rezultate u testu neplanirane sinteze DNK (engl. *unscheduled DNA synthesis*, UDS) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleusnom testu *in vivo* na koštanoj srži miša.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora pri izuzetno visokoj dozi u miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ni parametre ploda. Ipak, tenofovirdizoproksil je smanjio indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnima za majku.

Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila

Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza kombinacije tih dvaju sastojaka u trajanju od jednog mjeseca ili manje nisu ukazala na egzacerbaciju toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima provedenima sa svakom sastavnicom zasebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hidroksipropilceluloza
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk

Film ovojnica

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol

talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.
Rok valjanosti nakon otvaranja je 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na posebnoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenom.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem s navojem sigurnim za djecu i zaštitnim pokrovom (s aluminijskom folijom).
Boca sadrži 30 filmom obloženih tableta i silika-gel kao sredstvo za sušenje (u spremniku).

Dostupna su sljedeće veličine pakiranja: kutija koja sadrži 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutija koja sadrži 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Otvorite bocu tako da pritisnete zatvarač siguran za djecu i okrenete ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete
efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirena, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoprosila u obliku tenofovirdizoprosilfosfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

30 tableta

90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Upotrijebiti unutar 30 dana nakon prvog otvaranja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenom.

Datum otvaranja: [samo vanjsko pakiranje]

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1210/001 30 filmom obloženih tableta

EU/1/17/1210/002 90 (3x30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.[samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC [samo vanjsko pakiranje]

SN [samo vanjsko pakiranje]

NN [samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmom obložene tablete

efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Kako uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i za što se koristi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži tri djelatne tvari koje se koriste za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV):

- efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI)
- emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- tenofovir je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI).

Te su djelatne tvari poznate i kao antiretrovirusni lijekovi, a svaka od njih djeluje tako da inhibira enzim (reverznu transkriptazu) koji je neophodan za umnožavanje virusa.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koje su prethodno bile liječene drugim antiretrovirusnim lijekovima i čija je infekcija virusom HIV-1 pod kontrolom najmanje tri mjeseca. Prethodno liječenje infekcije HIV-om nije smjelo biti neuspješno.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Nemojte uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva:

- **ako ste alergični** na efavirenz, emtricitabin, tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako bolujete od teške bolesti jetre.**
- **ako imate bolest srca, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala, zbog čega ste izloženi visokom riziku od teških problema sa srčanim ritmom (torsade de pointes)**
- ako je bilo koji član Vaše obitelji (roditelji ili njihovi roditelji, braća ili sestre) iznenada umro uslijed srčanih problema ili je rođen sa srčanim problemom

- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi kao što je kalij ili magnezij
- **ako trenutno uzimate** bilo koji od sljedećih lijekova (pogledajte također „Drugi lijekovi i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva“):
 - **astemizol ili terfenadin** (koriste se za liječenje peludne groznice i drugih alergija)
 - **bepiridil** (koristi se za liječenje bolesti srca)
 - **cisaprid** (koristi se za liječenje žgaravice)
 - **elbasvir/grazoprevir** (koriste se za liječenje hepatitisa C)
 - **ergot alkaloida** (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (koriste se za liječenje migrena i klasterskih glavobolja)
 - **midazolam ili triazolam** (koriste se za spavanje)
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (koristi se za liječenje nekih psihičkih bolesti)
 - **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i anksioznosti)
 - **vorikonazol** (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
 - **flekainid, metoprolol** (koristi se za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja)
 - **određene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazol)
 - **lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol**
 - **određene lijekove za liječenje malarije**
 - **metadon** (koristi se za liječenje ovisnosti o opioidima).

Ako uzimate neke od tih lijekova, o tome odmah obavijestite svog liječnika. Uzimanje tih lijekova zajedno s lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može uzrokovati ozbiljne ili po život opasne nuspojave ili onemogućiti pravilno djelovanje lijekova.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

- Ovaj lijek neće izliječiti infekciju HIV-om. Čak i tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može doći do razvoja infekcija i drugih bolesti povezanih s infekcijom HIV-om.
- Tijekom uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva morate biti pod nadzorom liječnika.
- **Obavijestite svog liječnika:**
 - **ako uzimate druge lijekove** koji sadrže efavirenz, emtricitabin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralfenamid te lamivudin ili adefovirdipivoksil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se uzimati zajedno s bilo kojim od tih lijekova.
 - **ako imate ili ste imali bolest bubrega** ili su pretrage ukazale na probleme s bubrezima. Uzimanje lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne preporučuje se ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može štetno utjecati na bubrege. Prije početka liječenja liječnik će možda zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio rad bubrega. Liječnik će možda zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja kako bi pratio rad bubrega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva obično se ne uzima s drugim lijekovima koji mogu oštetiti bubrege (pogledajte dio *Drugi lijekovi i*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Ako se to ne može izbjeći, liječnik će Vam jednom tjedno kontrolirati funkciju bubrega.

- **ako imate srčani poremećaj, kao što je abnormalan električni signal koji se naziva produljenje QT intervala.**
 - **ako ste bolovali od psihičkih bolesti,** uključujući depresiju, ili ste bili ovisni o drogama ili alkoholu. Odmah obavijestite liječnika ako se osjećate depresivno, razmišljate o samoubojstvu ili imate neuobičajene misli (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*).
 - **ako ste imali konvulzije (napadaje)** ili se liječite antikonvulzivnim lijekovima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Ako uzimate neki od tih lijekova, liječnik će možda morati provjeriti razinu antikonvulzivnog lijeka u krvi kako bi bio siguran da se ona nije promijenila zbog uzimanja lijeka *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*. Liječnik će Vam možda propisati neki drugi antikonvulzivni lijek.
 - **ako ste imali bolest jetre, uključujući aktivni kronični hepatitis.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik za razvoj teških i potencijalno po život opasnih jetrenih poremećaja. Liječnik može zatražiti krvne pretrage da bi provjerio funkciju jetre ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati lijek *Efavirenz/ Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*** (pogledajte dio 2. Nemojte uzimati *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*).
- Ako ste zaraženi virusom hepatitisa B, liječnik će pažljivo razmisliti o najboljem režimu liječenja za Vas. Tenofovirdizopoksil i emtricitabin, dvije od djelatnih tvari koje sadržava lijek *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*, pokazuju određenu aktivnost protiv virusa hepatitisa B, premda emtricitabin nije odobren za liječenje infekcije virusom hepatitisa B. Vaši simptomi hepatitisa B možda će se pogoršati nakon prestanka uzimanja lijeka *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*. Liječnik će tada možda u redovitim intervalima provoditi krvne pretrage da bi provjerio funkciju jetre (pogledajte dio 3. *Ako prestanete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*).
- Neovisno o tome jeste li do sada imali bolesti jetre, liječnik će razmotriti potrebu za redovitim krvnim pretragama da bi Vam provjerio funkciju jetre.
 - **ako ste stariji od 65 godina.** Ispitivanja su provedena na nedovoljnom broju bolesnika starijih od 65 godina. Ako ste stariji od 65 godina, a propisan Vam je *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.
- **Nakon što počnete uzimati lijek *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*, obratite pozornost na:**

- **znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove.** Te se nuspojave mogu pojaviti prvog ili drugog dana liječenja i obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
- **bilo kakve znakove kožnog osipa.** *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva* može uzrokovati pojavu osipa. Ako opazite bilo kakve znakove teškog osipa praćenog mjehurićima ili povišenom temperaturom, odmah prestanite uzimati lijek *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva* i obratite se svom liječniku. Ako ste imali osip tijekom uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik od pojave osipa tijekom uzimanja lijeka *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva*.

- **bilo kakve znakove upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom infekcijom HIV-om (AIDS) koji su već imali oportunističke infekcije, ubrzo nakon početka liječenja infekcije HIV-om mogu nastupiti znakovi i simptomi upale uzrokovani prijašnjim infekcijama. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanja imunog odgovora, koji omogućava tijelu da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Primijetite li bilo kakve simptome infekcije, odmah o tome obavijestite liječnika.

Osim oportunističkih infekcija, nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanja koja se javljaju kada imunوسي sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, odmah o tome obavijestite liječnika radi potrebnog liječenja.

- **tegobe s kostima** (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i ponekad dovode do prijeloma) mogu se također pojaviti, zbog oštećenja stanica bubrenih kanalića (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*). Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u kostima ili prijelome kostiju.

Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici bili liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze. Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

U nekih odraslih bolesnika s HIV-om koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka dotoka krvi u kost). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti, između ostalih, trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze jesu ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako znate da bolujete od osteoporoze. Bolesnici koji imaju osteoporozu izloženi su većem riziku od prijeloma.

Djeca i adolescenti

- **Nemojte davati lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva djeci i adolescentima** mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u djece i adolescenata nije ispitana.

Drugi lijekovi i Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se uzimati u kombinaciji s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku *Nemojte uzimati*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na početku dijela 2. Među njima su i neki česti lijekovi i biljni pripravci (uključujući gospinu travu) koji mogu uzrokovati ozbiljne interakcije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se uzimati ni s drugim lijekovima koji sadržavaju efavirenz (osim ako Vam je to preporučio liječnik), emtricitabin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralfenamid te lamivudin ili adefovirdipivoksil.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove koji bi mogli oštetiti bubrege, uključujući:

- aminoglikozide, vankomicin (za bakterijske infekcije)
- foskarnet, ganciklovir, cidofovir (za virusne infekcije)
- amfotericin B, pentamidin (za gljivične infekcije)
- interleukin-2 (za liječenje raka)
- nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)

Moguće su interakcije lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti ginka bilobe. Zbog toga se mogu promijeniti količine lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti pravilno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik možda morati prilagoditi dozu ili provjeriti razine lijeka u krvi. **Važno je da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**

- **lijekove koji sadrže didanozin (za liječenje infekcije HIV-om):** Uzimanjem lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje su ponekad završile smrću, kada su se istodobno uzimali lijekovi koji sadrže tenofovirdizoproksil i didanozin. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti kombinacijama lijekova koji sadrže tenofovir i didanozin.
- **druge lijekove za liječenje infekcije HIV-om:** Sljedeće inhibitore proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir ili ritonavinom pojačan atazanavir ili sakvinavir. Vaš će liječnik možda razmotriti uvođenje zamjenskog lijeka ili promjenu doze inhibitora proteaze. Obavijestite liječnika i ako uzimate maravirok.
- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** elbasvir/grazoprevir, glekaprevir/pibrentasvir/sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **lijekove koji se koriste za snižavanje razine masnoća u krvi (poznatih i pod nazivom statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može smanjiti količinu statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i prema potrebi razmotriti promjenu doze statina.
- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može smanjiti količinu antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti količinu efavirena (jedne od sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva) u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti primjenu drugog antikonvulziva.
- **lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija,** uključujući tuberkulozu i infekciju bakterijama iz skupine *mycobacterium avium complex* povezanu s AIDS-om: klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik će možda morati razmotriti promjenu doze ili uvođenje drugog antibiotika. Osim toga, liječnik će možda razmotriti i primjenu dodatne doze efavirena za liječenje infekcije HIV-om.
- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):** itraconazol ili pozakonazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može smanjiti količinu itraconazola ili posakonazola u krvi. Liječnik će možda morati razmotriti uvođenje drugog antimikotika.
- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:** atovakon/progvanil ili artemeter/lumefantrin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može smanjiti količinu atovakona/progvanila ili artemetera/lumefantrina u krvi.
- **hormonske kontraceptive, kao što su kontracepcijske pilule, kontraceptivi u injekciji (naprimjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (naprimjer Implanon):** Morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte dio *Trudnoća i dojenje*).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Zabilježeni su slučajevi trudnoća u žena koje su uzimale efavirenz, sastavnicu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, a koristile su kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da je terapija efavirenzom uzrokovala neučinkovitost kontraceptiva.

- **sertralin**, lijek koji se koristi za liječenje depresije: liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu sertralina.
- **bupropion**, lijek koji se koristi za liječenje depresije ili kao pomoć pri prestanku pušenja: liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu bupropiona.
- **diltiazem ili slične lijekove (poznate pod nazivom blokatori kalcijevih kanala)**: Kada počnete uzimati lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **lijekove koji se koriste za sprječavanje odbacivanja presađenih organa (poznate i pod nazivom imunosupresivi)**, kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus. Kada počnete ili prestanete uzimati lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, liječnik će pomno nadzirati razinu imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagoditi njegovu dozu.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi): Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
- **ekstrakte ginka bilobe** (biljni pripravak)
- **metamizol**, lijek koji se koristi za liječenje boli i vrućice
- **prazikvantel**, lijek koji se koristi za liječenje infekcija uzrokovanih određenim parazitima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja ni 12 tjedana nakon prekida liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Vaš će liječnik možda zatražiti da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni prije nego što započnete liječenje lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite tijekom uzimanja lijeka

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (npr. prezervativ) u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (npr. implantat ili injekcije). Efavirenz, jedna od djelatnih tvari u lijeku Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, može se zadržati u krvi određeno vrijeme nakon prekida liječenja. Stoga morate nastaviti poduzimati gore navedene mjere kontracepcije tijekom 12 tjedana nakon prestanka uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Odmah obavijestite liječnika ako ste trudni ili namjeravate zatrudnjeti. Ako ste trudni, lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva smijete uzimati isključivo ako ste zajedno s liječnikom zaključili da je to neophodno.

U neokočenih životinja i u djece žena koje su se u trudnoći liječile efavirenzom opažene su ozbiljne urođene mane.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

Ako ste uzimali lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u trudnoći, liječnik će možda redovito provoditi krvne i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Nemojte dojit i tijekom liječenja lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. I HIV i sastojci lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mogu se prenijeti majčinim mlijekom i ozbiljno naštetiti Vašem djetetu.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate **o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir može uzrokovati omaglicu, manjak koncentracije i omamljenost. Osjećate li te simptome, nemojte upravljati vozilom niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

Jedna tableta dnevno, primijenjena kroz usta. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba uzimati na prazan želudac (stanje koje se obično definira kao 1 sat prije ili 2 sata nakon jela), po mogućnosti prije spavanja. To može smanjiti negativan utjecaj nekih nuspojava (na primjer, omaglice, omamljenosti). Tabletu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva progutajte cijelu s vodom.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mora se uzimati svaki dan.

Ako Vaš liječnik odluči da je potrebno prekinuti primjenu neke od sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, možda ćete efavirenz, emtricitabin i/ili tenofovir disoproksil dobiti zasebno ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije HIV-om.

Uklanjanje zatvarača sigurnog za djecu

Otvorite bocu pritiskom na zatvarač sigurnog za djecu i okretanjem u smjeru suprotno od kazaljke na satu.

Ako uzmete više lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava povezanih s ovim lijekom (pogledajte dio 4. *Moguće nuspojave*). Zatražite savjet od liječnika ili najbliže hitne medicinske službe. Ponesite sa sobom bocu s tabletama, tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ako ipak propustite uzeti dozu lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, a to ste primijetili unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja lijeka, uzmite dozu što je prije moguće, a potom sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ako je uskoro vrijeme da uzmete sljedeću dozu (preostalo je manje od 12 sati), nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte, pa sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako povratite tabletu (unutar 1 sata nakon što ste uzeli lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva), uzmite drugu tabletu. Nemojte čekati vrijeme za uzimanje sljedeće tablete. Ne morate uzeti drugu tabletu ako povratite više od 1 sata nakon uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ako prestanete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Nemojte prestati uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez razgovora s liječnikom. Prestanak uzimanja lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može ozbiljno ugroziti Vaš odgovor na buduće liječenje. Ako ste prestali uzimati lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, razgovarajte s liječnikom prije nego što počnete ponovno uzimati tablete lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ako ste imali problema ili je potrebna prilagodba doze, liječnik će možda razmotriti primjenu zasebnih sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Kada se Vaša zaliha lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva približi kraju, nabavite novo pakiranje od svog liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer ako prestanete uzimati lijek, pa makar i nakratko, količina virusa opet može porasti. Tada virus može postati otporniji na liječenje.

Ako imate i infekciju HIV-om i hepatitis B, iznimno je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. U nekih su bolesnika krvne pretrage ili simptomi ukazivali na to da se hepatitis pogoršao nakon prestanka uzimanja emtricitabina ili tenofovidizoproksila (dviju od triju sastavnica lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Ako prestanete uzimati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, liječnik će Vam možda preporučiti nastavak liječenja hepatitisa B. Možda ćete morati obavljati krvne pretrage do 4 mjeseca nakon prestanka liječenja radi kontrole funkcije jetre. U nekih bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre prekid liječenja se ne preporučuje jer može dovesti do pogoršanja hepatitisa, koje može biti opasno po život.

Odmah obavijestite liječnika o novim ili neuobičajenim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom liječenja infekcije HIV-om moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje koncentracije lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje infekcije HIV-om. Vaš će liječnik zatražiti pretrage za utvrđivanje tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Laktacidoza** (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi) je **rijetka** (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba), ali ozbiljna nuspojava koja može biti smrtonosna. Sljedeći simptomi mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, brzo disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje i bol u trbuhu.

Mislite li da možda imate laktacidozu, odmah se obratite liječniku.

Ostale moguće ozbiljne nuspojave

Sljedeće su nuspojave **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može uzrokovati teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, pogledajte dio 2.)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- ljutito ponašanje, razmišljanje o samoubojstvu, neuobičajene misli, paranoja, nemogućnost jasnog razmišljanja, promjene raspoloženja, vidno ili slušno opažanje pojava koje zapravo ne postoje (halucinacije), pokušaji samoubojstva, promjena osobnosti (psihoza), katatonija (stanje u kojem se bolesnik tijekom određenog razdoblja ne kreće niti govori)
- bol u trbuhu uzrokovana upalom gušterače
- zaboravljivost, zbunjenost, napadaji, nesuvisao govor, tremor (nevoljno drhtanje)
- žuta boja kože i očiju, svrbež ili bolovi u trbuhu uzrokovani upalom jetre
- oštećenje bubrežnih kanalića

Psihijatrijske nuspojave, uz one prethodno navedene, uključuju deluzije (lažna uvjerenja) i neurozu. Neki su bolesnici počinili samoubojstvo. Ti se problemi češće javljaju u osoba koje su već ranije bolovala od neke psihičke bolesti. Primijetite li ove simptome, odmah obavijestite svog liječnika.

Jetrene nuspojave: ako ste zaraženi i virusom hepatitisa B, nakon prekida liječenja može doći do pogoršanja hepatitisa (pogledajte dio 3.).

Sljedeće su nuspojave **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba):

- zatajenje jetre koje u nekim slučajevima može dovesti do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva nastupilo je u bolesnika koji su imali postojeću bolest jetre, ali zabilježeno je i nekoliko slučajeva u bolesnika bez postojeće bolesti jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi
- bolovi u leđima prouzročeni problemima s bubrezima, uključujući zatajenje bubrega. Liječnik će možda napraviti krvne pretrage radi provjere funkcije bubrega.
- omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedične prijelome) do kojeg može doći uslijed oštećenja stanica bubrežnih kanalića
- masna jetra

Mislite li da imate bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, obratite se svom liječniku.

Najčešće nuspojave

Sljedeće su nuspojave **vrlo česte** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- omaglica, glavobolja, proljev, mučnina, povraćanje
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada praćene mjehurićima i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije
- osjećaj slabosti

Pretrage također mogu pokazati:

- smanjene razine fosfata u krvi
- povećane razine kreatin kinaze u krvi koje mogu dovesti do bolova u mišićima i slabosti

Ostale moguće nuspojave

Sljedeće su nuspojave **česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije
- poremećaji koordinacije i ravnoteže
- zabrinutost ili depresija
- poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, poremećaji koncentracije, omamljenost
- bol, bol u trbuhu
- problemi s probavom koji dovode do nelagode nakon obroka, osjećaj nadutosti, vjetrovi

- gubitak apetita
- umor
- svrbež
- promjene boje kože, uključujući mjestimično tamnjenje kože koje često započinje na šakama i tabanima
- gubitak koštane mase

Pretrage također mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- poteškoće s jetrom ili gušteračom
- povišene razine masnih kiselina (triglicerida), bilirubina ili šećera u krvi

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- propadanje mišića, bolovi u mišićima ili slabost mišića
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- osjećaj vrtoglavice ili naginjanja (vertigo), zviždanje, zvonjava ili drugi stalan zvuk u ušima
- замуćen vid
- trnci
- povećanje dojki u muškaraca
- smanjen spolni nagon
- navale crvenila
- suha usta
- povećani apetit

Pretrage također mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- poteškoće s jetrom ili gušteračom
- povišene razine masnih kiselina (triglicerida), bilirubina ili šećera u krvi

Sljedeće su nuspojave **manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- razgradnja mišića, bolovi u mišićima ili slabost mišića
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- osjećaj vrtoglavice ili naginjanja (vertigo), zviždanje, zvonjava ili drugi stalan zvuk u ušima
- замуćen vid
- zimica
- povećanje dojki u muškaraca
- smanjen spolni nagon
- navale crvenila
- suha usta
- povećan apetit

Pretrage također mogu pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povećanu razinu kreatinina u krvi
- proteine u mokraći
- povećanu razinu kolesterola u krvi

Razgradnja mišića, omekšavanje kostiju (uz bolove u kostima i ponekad posljedične prijelome), bolovi u mišićima, slabost mišića i smanjenje razine kalija ili fosfata u krvi mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Sljedeće su nuspojave **rijetke** (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba):

- kožni osip praćen svrbežom koji se javlja kao reakcija na sunce

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Upotrijebiti unutar 30 dana nakon prvog otvaranja. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na posebnoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenom.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži

- Djelatne tvari su efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoprosil. Jedna filmom obložena tableta lijeka Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoprosila u obliku tenofoviridizoprosilfosfata.
- Drugi sastojci tablete su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hiproloza, natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat, bezvodni koloidni silicijev dioksid, talk.
- Drugi sastojci film ovojnice tablete su poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172).

Kako Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmom obložene tablete su ružičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dolazi u bocama s 30 tableta (s vrećicom silikagela koja se mora držati u boci radi zaštite tableta). Silika-gel služi kao sredstvo za sušenje, a nalazi se u posebnom spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutija koja sadrži 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutija koja sadrži 3 boce po 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukurešt 032266
Rumunjska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
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 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
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

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.