

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg efavirenzt, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilnak megfelelő tenofovir-dizoproxil-foszfátot tartalmaz filmtablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszínű, ovális alakú, mindkét oldalán domború, kb. 20,0 × 10,7 mm méretű filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil fix dózisú kombinációja, ami az 1-es humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött, a jelenlegi kombinált antiretrovirális kezelésük során több mint három hónapon keresztül < 50 kópia/ml HIV-1 RNS-szintnek megfelelő vírussuppressziót elért, 18 éves és idősebb felnőttek kezelésére javallott. Az első antiretrovirális kezelési protokoll megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy a betegnél nem lépett fel virológiai hatástalanság bármilyen előzőleg alkalmazott antiretrovirális kezeléssel szemben, és nem hordoz olyan mutációkat tartalmazó vírustörzseket, amelyek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva három komponense közül bármelyikkel szemben jelentős rezisztenciát mutatnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció előnyös hatása elsősorban egy klinikai vizsgálat 48 hetes adatai alapján volt kimutatható, amiben a kombinált antiretrovirális kezelés során stabil vírussuppressziót elért betegeket állították át efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra (lásd 5.1 pont). A kezelés szempontjából naiv vagy előzőleg széles körben kezelt betegekkal kapcsolatban efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval végzett klinikai vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre adat.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és egyéb antiretrovirális szer együttes alkalmazását támogató adat nem áll rendelkezésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV által okozott fertőzés kezelésében gyakorlattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Felnőttek

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva javasolt dózisa napi egy tabletta, szájon át szedve.

Ha egy beteg elfelejt bevenni egy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dózist, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, a lehető leghamarabb vegye be az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t, és folytassa a szokásos adagolást. Ha a beteg

elfelejt bevenni egy Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dózist, és több mint 12 óra telt el a megszokott időpont óta, és már majdnem elérkezett a következő dózis bevitelének ideje, ne vegye be a kihagyott dózist, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bevitelét követő 1 órán belül a beteg hányt, be kell venni egy másik tablettát. Ha a beteg az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges egy másik dózist bevennie.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t üres gyomorra ajánlott bevenni, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások gyakoriságát növelheti (lásd 4.4 és 4.8 pont). Tekintettel az idegrendszeri mellékhatásokra, az efavirenz tolerálhatóságának javítása érdekében a gyógyszer lefekvés előtti bevétele ajánlott (lásd 4.8 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció üres gyomorra történő bevétele mellett megfigyelt tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz, mintha a tenofovir-dizoproxilt különálló készítményként, étellel együtt vennék be (lásd 5.2 pont). A farmakokinetikai expozíció csökkenésének klinikai értelmezéséhez nem állnak rendelkezésre adatok. Vírusszupprimált betegeknél ezen csökkenés klinikai relevanciája várhatóan csekély (lásd 5.1 pont).

Abban az esetben, ha a terápiát az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik összetevője miatt abba kell hagyni, vagy ha dózismódosításra van szükség, az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítmények formájában is elérhető. E gyógyszerekkel kapcsolatos további tájékoztatás az egyes alkalmazási előírásokban található.

Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő kezelést megszakítják, figyelembe kell venni az efavirenz hosszú felezési idejét (lásd 5.2 pont) és a tenofovir valamint az emtricitabin hosszú intracelluláris felezési idejét. Mivel az egyes betegek esetében ezen paraméterek eltérőek lehetnek, valamint az esetleges rezisztencia kialakulásának esélye miatt be kell tartani a HIV kezelésére vonatkozó irányelveket és mérlegelni kell a kezelés megszakításának indokait.

Dózismódosítás

Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t rifampicinnel adják együtt legalább 50 kg testsúlyú betegnek, további 200 mg/nap (összesen 800 mg) efavirenz alkalmazása megfontolható (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance (CrCl) < 50 ml/min) betegek számára nem javasolt. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil adagolási időközét módosítani kell, mely a kombinált tablettával nem teljesíthető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az enyhe májbetegségben szenvedő betegek (Child–Pugh–Turcotte (CPT), A stádium) az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció általánosan javasolt dóziséval kezelhetők (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). A betegeket gondos ellenőrzés alatt kell tartani a mellékhatások – elsősorban az efavirenzhez köthető idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Ha az egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegeknek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelést megszakítják, akkor ezeknél a betegeknek gondosan figyelni kell a hepatitis súlyosbodásának jeleit (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-kombináció biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablettát vízzel, egészben kell lenyelni, naponta egyszer.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (CPT, C stádium) (lásd 5.2 pont).

Terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy ergot alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metil-ergonovin) való együttes alkalmazás. Az efavirenz P450 citokróm (CYP) 3A4 iránti versengése a metabolizmus gátlását eredményezheti, és súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (például szívritmuszavarok, hosszantartó szédáció vagy légzésdepresszió) kialakulásának lehetőségéhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Elbaszvirrel/grazoprevirrel való együttes alkalmazás az elbaszvir és a grazoprevir plazmakoncentrációjának várható jelentős csökkenése miatt. Ez a hatás a CYP3A4 vagy P-gp efavirenz általi indukciójának tulajdonítható, és az elbaszvir/grazoprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti (lásd 4.5 pont).

Vorikonazollal való együttes alkalmazás. Az efavirenz jelentősen csökkenti a vorikonazol plazmakoncentrációját, míg a vorikonazol szintén jelentősen megemeli az efavirenz plazmakoncentrációját. Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fixdózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható. (lásd 4.5 pont).

Közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel való együttes alkalmazás esetén fennáll annak a kockázata, hogy ezáltal csökken az efavirenz plazmakoncentrációja és klinikai hatása (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás a következő betegek esetében:

- hirtelen halál vagy a QTc-intervallum veleszületett megnyúlása a családi anamnézisben, illetve olyan klinikai állapotok, amelyek ismerten megnyújtják a QTc-intervallumot.
- tünetekkel járó szívritmuszavar az anamnézisben, vagy klinikailag jelentős bradycardia illetve csökkent baltamrai ejekciós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- súlyos elektrolit egyensúlyzavar, pl. hypokalaemia vagy hypomagnesemia.

Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismerten megnyújtják a QTc-intervallumot (proarrhythmia). Ezek közé a gyógyszerek közé tartoznak:

- IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok,
- neuroleptikumok, antidepresszánsok,
- bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek,
- bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol),
- ciszaprid,
- flekainid,
- bizonyos maláriaellenes gyógyszerek,
- metadon (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása más gyógyszerekkel

Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fixdózisú kombináció, nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val azonos hatóanyagokat (emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxilt) tartalmaznak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem alkalmazható együttesen efavirenz tartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinnal (lásd 4.5 pont). Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása nem ajánlott, mivel efavirenzzel együttes alkalmazás után a velpataszvir- és a voxilaprevir-plazmakoncentráció csökkenése várható, ami a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir terápiás hatásának csökkenéséhez vezetett (lásd 4.5 pont).

Nincs adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságáról és hatásosságáról egyéb antiretrovirális készítményekkel történő együttes alkalmazás esetén.

A *ginkgo biloba* kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Átállás proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésről

A jelenleg rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy egy proteázgátlón alapuló antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilra történő átállítás a terápiás válasz csökkenéséhez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél fokozottan ellenőrizni kell a virális terhelés fokozódását, és mivel az efavirenz gyógyszerbiztonsági profilja különbözik a proteázgátlóéktól, ezért a mellékhatásokat.

Opportunista fertőzések

Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésben, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában résztvevő betegeknél továbbra is fennállhat az opportunista fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó szövődmények kialakulásának veszélye, ezért ezeket a betegeket – a HIV-vel összefüggésbe hozható betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak – szigorú klinikai felügyelet alatt kell tartania.

A táplálék hatása

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil táplálékkal történő bevétel fokozhatja az efavirenz-expozíciót (lásd 5.2 pont) és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.8 pont). Ajánlott az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva üres gyomorra, lehetőleg lefekvéskor való bevétel.

Májbetegség

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát jelentős májrendellenességben szenvedő betegekben ezidáig még nem igazolták (lásd 5.2 pont). Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és közepesen súlyos májbetegségben szenvedők számára nem

javasolt. Mivel az efavirenz főként a CYP-rendszeren keresztül metabolizálódik, enyhe májbetegségben szenvedő betegek esetében az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani az efavirenzzel összefüggő mellékhatások – különösen az idegrendszeri tünetek – észlelése érdekében. Májbetegségük bizonyos időközönként történő értékelése érdekében laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.2 pont).

A már fennálló májelégtelenségek – beleértve az idült aktív hepatitist – esetén a kombinált antiretrovirális kezelés (CART) során megnövekedett gyakorisággal fordul elő májfunkció-rendellenesség, így ezen betegek gondos megfigyelése javasolt. Azon betegek esetében, akiknek májbetegsége bizonyítottan súlyosbodik, vagy akiknél a szérum transzamináz enzimek aktivitása tartósan a normál tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutatnak, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-terápia folytatásának előnyeit a jelentős mértékű májtoxicitás lehetséges kockázataival összevetve kell mérlegelni. Az ilyen betegek esetében fontolóra kell venni a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

Azon betegek esetében, akik egyéb, májtoxicitással összefüggésbe hozható gyógyszereket szednek, ajánlatos a májenzimeket is monitorozni.

Májat érintő események

A forgalomba hozatalt követően májelégtelenség előfordulásáról számoltak be olyan betegeknél, akiknek nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb, azonosítható rizikótényezőjük (lásd 4.8 pont). A májenzimszintek monitorozását előzetesen fennálló májműködési zavar vagy egyéb rizikótényező jelenlététől függetlenül, minden beteg esetében mérlegelni kell.

Egyidejű HIV- és hepatitis B- (HBV) vagy C-vírus- (HCV) fertőzésben szenvedő betegek

Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegek, akik CART-ot kapnak, fokozottan veszélyeztetettek súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű hepatikus mellékhatások kialakulása szempontjából.

A hepatitis B-vírussal és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének optimális kezelése érdekében az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális útmutatásokat.

Amennyiben egyidejűleg hepatitis B és C elleni antivirális kezelés is alkalmazásra kerül, kérjük, kövesse az illető gyógyszerek alkalmazási előírásait.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil gyógyszerbiztonsági jellemzőit és hatásosságát mindeddig nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzés kezelésével kapcsolatban. Farmakodinámias vizsgálatokban az emtricitabin és a tenofovir, külön-külön és kombinálva egyaránt, aktívnak mutatkozott a HBV-vel szemben (lásd 5.1 pont). Korlátozott klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy az emtricitabin és a tenofovir-disoproxil, a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia részeként, HBV-ellenes aktivitást mutat. Egyidejűleg HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-kezelésének felfüggesztése a hepatitis súlyos, akut fellángolásaival járhat. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-kezelést abbahagyó, egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben is szenvedő betegek állapotát az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-kezelés befejezése után legalább négy hónapon át figyelemmel kell követni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Megfelelő esetben a hepatitis B-terápia újraindítása indokolt. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrózisban szenvedő betegek esetében a kezelés megszakítása nem ajánlott, mivel a hepatitis kezelést követő fellángolása hepaticus dekompenzációhoz vezethet.

QTc-intervallum-megnyúlás

Efavirenz alkalmazása esetén QTc-intervallum-megnyúlást észleltek (lásd 4.5 és 5.1 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a Torsade de Pointes fokozott kockázata áll fenn, vagy akiknél olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyeknél ismert a Torsade de Pointes kockázata, vegye fontolóra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva helyett alternatív készítmények alkalmazását.

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. Úgy tűnik, hogy a kórtörténetben szereplő pszichiátriai rendellenességek fokozzák a súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázatát. Különösen a korábban depresszióban szenvedőknél nőtt meg a súlyos depresszió gyakorisága. A forgalomba hozatalt követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket, pszichózszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben olyan tüneteket észlelnek, mint a súlyos depresszió, pszichózis vagy öngyilkossági gondolatok, azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Az orvos értékeli, hogy fennáll-e annak a lehetősége, hogy a tünetek az efavirenz alkalmazása miatt léptek fel, és amennyiben igen, eldönti, hogy a terápia folytatásának kockázata meghaladja-e a terápia várható hasznát (lásd 4.8 pont).

Idegrendszeri tünetek

Klinikai vizsgálatok során a napi 600 mg efavirenzzel kezelt betegeknél gyakran jelentették a következő (és egyéb) mellékhatásokat: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrálóképtesség zavara és rossz álmok. Az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal végzett klinikai vizsgálatok során szédülést figyeltek meg. Az emtricitabinnal végzett klinikai vizsgálatok során fejfájást is jelentettek (lásd 4.8 pont). Az efavirenzzel összefüggő idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia 1-2. napján jelentkeznek és 2–4 héten belül általában megszűnnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ezek a gyakori tünetek jelentkezésük után a terápia folytatásával valószínűleg javulni fognak és nem vonják magukkal a kevésbé gyakori pszichiátriai tünetek felléptét.

Görcsrohamok

Az efavirenz alkalmazása során ritka esetekben görcsöket figyeltek meg, általában olyan betegeknél, akiknek ismert kórelőzményében görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó antikonvulzív gyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerkölesönhatási vizsgálat során a karbamazepin és az efavirenz együttes alkalmazásakor a karbamazepin plazmakoncentrációja csökkent (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében görcsroham szerepel, minden esetben óvatosan kell eljárni a kezelés során.

Vesekárosodás

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő betegeknél nem javasolt. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil dózismódosítására van szükség, melyet a kombinált tablettával nem lehet elérni (lásd 4.2 és 5.2 pontok). Kerülendő az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nefrotoxikus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a nefrotoxikus hatóanyag (pl. aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2) egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciós értékeket hetente ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Tenofovir-dizoproxillal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dóziszú vagy többféle nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t valamilyen NSAID-dal együtt alkalmazzák.

A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatininszintről, hypophosphataemiáról és proximalis tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megkezdése előtt minden betegnél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása, valamint a veseműködés (kreatinin-clearance és szérumszulfát szint) monitorozása a veseműködési zavar kockázati tényezőivel nem rendelkező betegek esetében két-négyhetes kezelés után, háromhavi kezelés után, ezt követően pedig három-hathavonta. Vesekárosodott vagy vesekárosodás által veszélyeztetett betegeknél a veseműködés ennél gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Ha bármelyik, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val kezelt beteg szérumszulfát szintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance < 50 ml/min-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszt, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximális tubulopathia). Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kombinációs készítmény és az egyes hatóanyagok adagolási intervalluma nem módosítható, olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke <50 ml/min alá, vagy a szérumszulfát szintje 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alá csökken, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelést meg kell szakítani. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg. Ahol az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva valamely hatóanyaga miatt indokoltá válik a kezelés megszakítása, vagy ahol dózismódosításra van szükség, az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-disoproxil különálló készítmények formájában elérhető.

Csontozatot érő hatások

A csontrendellenességek, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amelyek néha csonttöréshez vezetnek, a vese tenofovir-disoproxil által kiváltott proximális tubulopathiájával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg tenofovir-disoproxil-kezelés mellett a randomizált, kontrollos, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél. A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Egyéb (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a BMD-ben bekövetkezett legkifejezettebb csökkenést a megerősített hatású proteáz-inhibitor tartalmú kezelés részeként tenofovir-disoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-disoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-disoproxilnak a csont állapotára és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, az osteoporosisos betegeknél, illetve akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelés alkalmazása.

Csontrendellenességek gyanúja esetén, vagy ezt alátámasztó lelet birtokában a beteget megfelelő szakemberhez kell irányítani.

Bőrkiütés

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyes összetevőivel folytatott klinikai vizsgálatokban enyhe, közepesen súlyos bőrkiütés jelentkezéséről számoltak be, ami a terápia folytatásakor rendszerint megszűnik. A megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javíthatja a kezelés tolerálhatóságát, és gyorsíthatja a kiütés megszűnését. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál észleltek hólyagképződéssel, váladékozással kísért hámleválással vagy fekélyképződéssel járó súlyos kiütést (lásd 4.8 pont). Az erythema multiforme vagy a Stevens-Johnson szindróma előfordulási gyakorisága hozzávetőlegesen 0,1%-osnak bizonyult. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél hólyagképződéssel, hámlassal, nyálkahártya-elváltozásokkal vagy lázzal együtt súlyos kiütés alakul ki. Az efavirenzzel szerzett tapasztalatok korlátozottak az olyan betegeknél, akiknél abbahagyták a más NNRTI-osztályba tartozó antiretrovirális szerek alkalmazását. Nem javasolt az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazása az olyan betegeknél, akiknél egy, az NNRTI-csoportba tartozó gyógyszer alkalmazása életveszélyes bőrreakciót (pl. Stevens-Johnson-szindrómát) váltott ki.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistákkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

HIV-1-mutációkat hordozó betegek

Kerülendő az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan betegeknél, akiknél K65R, M184V/I vagy K103N mutációt hordozó HIV-1 jelent meg (lásd 4.1 és 5.1 pontok).

Idősek

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve

veseműködés, ezért az idős betegek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva efavirenzet, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, ezen összetevők bármelyikénél megfigyelt interakció az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazása során is előfordulhat. Interakciós vizsgálatokat ezen hatóanyagokkal csak felnőttek körében végeztek.

Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fix dózisú kombináció ezért nem alkalmazható együttesen olyan gyógyszerekkel, melyek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val azonos hatóanyagokat (emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxilt) tartalmaznak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem alkalmazható együttesen efavirenz tartalmú készítményekkel, kivéve, ha erre dózismódosítás miatt van szükség, pl. rifampicinnel (lásd 4.2 pont). Az emtricitabinnal való hasonlóságuk miatt az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t nem szabad együttesen alkalmazni egyéb citidinanalógokkal, például lamivudinnal. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem adható egyidejűleg adefovir-dipivoxillal vagy tenofovir-alafenamidot tartalmazó gyógyszerekkel.

Az efavirenz egy *in vivo* CYP3A4-, CYP2B6- és UGT1A1-induktor. Az ezen enzimek szubsztrátumát képező vegyületek csökkent plazmakoncentrációkat mutathatnak, ha efavirenzzel együtt alkalmazzák azokat. Az efavirenz a CYP2C19- és a CYP2C9-induktora lehet, viszont *in vitro* gátlás is megfigyelhető volt, és az ezen enzimek szubsztrátumaival való együttes alkalmazás nettó hatása nem egyértelmű (lásd 5.2 pont).

Az efavirenz együttes alkalmazása metamizollal, amely a metabolizáló enzimek, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimek induktora is, csökkentheti az efavirenznek a plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti a klinikai hatásosságát. Ezért a metamizol és az efavirenz együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

Az efavirenz-expozíció fokozódhat olyan gyógyszerekkel (pl.: ritonavirrel) vagy étellel (pl.: grépfrútlé) együttesen adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását. Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövénykészítmények (például: *ginkgo biloba* kivonatok és közönséges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *ginkgo biloba* kivonatokkal történő együttes alkalmazás nem javallott (lásd 4.4 pont).

In vitro és klinikai farmakokinetikai kölcsönhatási vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabint és a tenofovir-dizoproxilt más gyógyszerekkel együtt érintő CYP-közvetített kölcsönhatások lehetősége csekély.

A kannabinoid-teszttel való kölcsönhatás

Az efavirenz nem kötődik a kannabinoid-receptorokhoz. Az efavirenzt kapó, nem fertőzött és HIV-fertőzött betegeknél a vizeletből végzett kannabinoidteszt esetében álpozitív eredményekről számoltak be bizonyos szűrővizsgálatoknál. Ezekben az esetekben javasolt egy sokkal specifikusabb módszerrel, például gázkromatográfiás/tömegspektrometriás módszerrel, megerősítő vizsgálatot végezni.

Az együttes alkalmazás ellenjavallatai

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t nem szabad együtt adni terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metil-ergonovin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Elbaszvir/grazoprevir

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása elbaszvirrel/grazoprevirrel ellenjavallt, mert az az elbaszvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet (lásd: 4.3 pont és 1. táblázat).

Vorikonazol

Az efavirenz szokásos dózisainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fixdózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennél fogva a vorikonazolt és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t együttesen nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva orbáncfűvel vagy orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az efavirenz plazmaszintje csökkenthető az orbáncfű egyidejű használatával, a gyógyszert metabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék orbáncfű általi indukciója miatt. Ha a beteg orbáncfűvet szed, hagyja abba az alkalmazását, majd ellenőrizze a vírus szintjét, valamint lehetőség szerint az efavirenz szintjét is. Az efavirenz szintje emelkedhet az orbáncfű használatának megszakítása után. Az orbáncfű indukciós hatása a kezelés félbeszakítása után még legalább 2 hétig fennállhat (lásd 4.3 pont).

QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása a QTc-intervallumot ismerten megnyújtó, és esetleg Torsade de Pointes-hez vezető gyógyszerekkel kontraindikált. Ezen gyógyszerek a következők: IA. és III. osztályba tartozó antiarrhythmikumok, neuroleptikumok, antidepresszánsok, bizonyos antibiotikumok, beleértve a következő osztályokba tartozó bármely gyógyszert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol gombaellenes gyógyszerek, bizonyos nem szedatív antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos maláriaellenes gyógyszerek és metadon (lásd 4.3 pont).

Az együttes alkalmazás nem javasolt

Atazanavir/ritonavir

Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxillal kombinációban alkalmazott atazanavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. Emiatt az atazanavir/ritonavir és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 1. táblázat).

Didanozin

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva didanozinnal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 1. táblázat).

Szofosbuvir/velpataszvir és szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a szofosbuvir/velpataszvir vagy szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont és 1. táblázat).

A vesén keresztül kiválasztódó gyógyszerek

Mivel az emtricitabin és tenofovir elsősorban a vesén keresztül választódik ki, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása a vesefunkció csökkenését előidéző gyógyszerekkel, illetve az aktív tubuláris szekréció útján történő kiválasztódásért versengő

gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nefrotoxikus gyógyszerekkel történő együttes vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása kerülendő. Néhány példa – a teljesség igénye nélkül –: aminoglikozidok, amfotericin B, foszkarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir vagy interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Prazikvantel

A prazikvantel efavirenzzel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt a prazikvantel plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése miatt, fennáll a kezelés sikertelenségének kockázata az efavirenz fokozott májmetabolizmusa miatt. Amennyiben ezen kombináció alkalmazására van szükség, megfontolandó a prazikvantel emelt dózisának adása.

Egyéb interakciók

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vagy egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciókat a lenti 1. táblázat sorolja fel. (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; a napi kétszeri dózist „b.i.d.”, a napi egyszeri dózist „q.d.” és a 8 óránkénti egyszeri dózist „q8h” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidenciaintervallum zárójelben került feltüntetésre.

1. táblázat: Interakciók az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vagy egyes összetevői és egyéb gyógyszerek között

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére		
Proteáz-inhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/ tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) A tenofovir atazanavirral/ritonavirral való együttes alkalmazása megnövekedett tenofovir-expozícióhoz vezetett. A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek között vesebetegségek kialakulását.	Az atazanavir/ritonavir és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása nem javasolt
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni) Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./600 mg q.d., valamennyit táplálékkal együtt kell bevenni)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% – ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 – ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 – ↓ 51) Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% – ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% – ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4 indukció). *Az esti atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d.-vel összehasonlítva, efavirenz nélkül. Az atazanavir C _{min} csökkenése negatívan befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. **korábbi összehasonlításon alapul. Az efavirenz atazanavir/ritonavirral történő együttes adása nem javasolt.	
Atazanavir/ritonavir/ emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *az ajánlott dózisoknál kevesebb; hasonló eredmények várhatók az ajánlott dózisoknál	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukció) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 gátlás)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 800/100 mg darunavirral/ritonavirral kombinálva naponta egyszer szuboptimális darunavir C _{min} -hez vezethet. Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kombináltan alkalmazható darunavirral/ritonavirral, a darunavir/ritonavir 600/100 mg napi kétszeri adagolást kell alkalmazni. A darunavir/ritonavir óvatosan alkalmazandó az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val kombinálva. Lásd a ritonavir sort alább
Darunavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *az ajánlott dózisonál kevesebb	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	A vesefunkció monitorozása szükséges lehet, különösen társult szisztémás vagy vesebetegségben szenvedő vagy nephrotoxikus szereket szedő betegek esetén.
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták. Az eltérő eliminációs utak alapján nem várható interakció.	
Fozamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a fozamprenavir/ritonavir együttesen adható dózismódosítás nélkül. Lásd fozamprenavir/ritonavir/ sort alább.
Fozamprenavir/ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fozamprenavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Az indinavir-expozíció hasonló csökkenése volt megfigyelhető az indinavir 1000 mg q8h és az efavirenz 600 mg q.d. együttes adása esetén. (CYP3A4 indukció) Az efavirenz és alacsony dózisu ritonavir proteázgátlóval történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kombinációban alkalmazott indinavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A csökkent indinavir-expozíció klinikai jelentősége nem ismert, azonban efavirenzt, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik összetevőjét, és indinavirt tartalmazó adagolási séma kiválasztásakor mindig figyelembe kell venni a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatás mértékét

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Indinavir/emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavir/tenofovir-dizoproxil 800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66) A magasabb tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását.	Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal kombinációban alkalmazott lopinavir/ritonavir adagolására vonatkozó ajánlások megállapításához. A lopinavir/ritonavir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes adása nem javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir lágy kapszulák vagy belsőleges oldat/efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletták/efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	A lopinavir-expozíció jelentős csökkenése, ami szükségessé teszi a lopinavir/ritonavir dózisának módosítását. Efavirenzzel és két nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóval kombinációban adva a napi kétszeri 533/133 mg lopinavir/ritonavir (lágy kapszula) hasonló lopinavir plazmakoncentrációt eredményezett, mint az efavirenz nélkül naponta kétszer adott 400/100 mg lopinavir/indinavir (korábbi adat). Lopinavir koncentráció: ↓ 30-40% Lopinavir koncentráció: hasonló, mint a naponta kétszer, efavirenz nélkül szedendő lopinavir/ritonavir 400/100 mg esetében. A lopinavir/ritonavir dózis módosítása szükséges efavirenzzel való együttes adás esetén. Az efavirenz és alacsony dózisu ritonavir proteázgátlóval kombinációban történő együttadását lásd a lenti, ritonavirról szóló pontban.	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ritonavir/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC reggel: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) AUC este: ↔ C_{max} reggel: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C_{max} este: ↔ C_{min} reggel: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) C_{min} este: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) (a CYP közvetítette oxidatív metabolizmus gátlása) Amikor 500 mg-os vagy 600 mg-os dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirenzzel alkalmazták, a kombináció nem volt jól tolerálható (például szédülés, hányinger, paraesthesia, valamint a májenzimszintek emelkedése fordult elő). Nincs elegendő adat az efavirenz kis dózisú ritonavirral (100 mg, napi egyszer vagy kétszer) történő alkalmazásának tolerálhatóságára vonatkozóan.	A 600 mg-os dózisban alkalmazott ritonavir és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttadása nem javallt. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alacsony dózisú ritonavirral történő alkalmazása esetén, figyelembe kell venni annak a lehetőségét, hogy az efavirenzzel kapcsolatos nemkívánatos események incidenciája növekedhet a lehetséges farmakodinámiás interakció miatt.
Ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációval együtt adott szakvinavir/ritonavir adagolásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat. A szakvinavir/ritonavir és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együtt adása nem javasolt. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szakvinavirral, mint egyedüli proteáz inhibitorral történő együttes alkalmazása nem javasolt.
Ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták	
Szakvinavir/ritonavir/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az efavirenz és alacsony dózisú ritonavir proteázgátlóval kombinációban történő együttadását lásd a fenti, ritonavirról szóló pontban.	
Szakvinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil	Nem jelentkezett klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció a tenofovir-dizoproxil és a ritonavirral erősített szakvinavir együttes adásakor.	
Szakvinavir/ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
CCR5 antagonistá		
Maravirok/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Az efavirenz koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirokot tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazási előírását.
Maravirok/tenofovir-dizoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ A tenofovir koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	
Maravirok/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Integráz strand transzfer inhibitor		
Raltegravir/efavirenz (400 mg egyszeri dózis/–)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a raltegravir együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül.
Raltegravir/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./–)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
NRTI-k és NNRTI-k		
NRTI-k/efavirenz	Az efavirenz és más NRTI-k közötti specifikus kölcsönhatásokat – a lamivudin, zidovudin és tenofovir-dizoproxil kivételével – nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem találtak, és ilyenek nem várhatók, mivel az NRTI-k más reakcióúton metabolizálódnak, mint az efavirenz, ezért nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakció utakért versengenének, mint az efavirenz.	A lamivudin és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik összetevője, az emtricitabin, közötti hasonlóság miatt az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem alkalmazható egyidejűleg a lamivudinnal (lásd 4.4 pont).
NNRTI-k/efavirenz	Az interakciót nem tanulmányozták.	Mivel hatásosság és biztonságosság szempontjából két NNRTI használata sem bizonyult előnyösnek, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és egyéb NNRTI együttadása nem javasolt.
Didanozin/tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása 40-60%-os szisztémás didanozin-expozíció fokozódásához vezet.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt
Didanozin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Didanozin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Antivirális szerek hepatitis C kezelésére		
Elbaszvir/grazoprevir + efavirenz	Elbaszvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4 vagy P gp indukció – elbaszvirre gyakorolt hatás) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4 vagy P gp indukció – grazoprevirre gyakorolt hatás) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása ellenjavallt, mert az az elbaszvirre/grazoprevirre adott virológiai válasz megszűnéséhez vezethet. Ez a hatás az elbaszvir/grazoprevir plazmakoncentráció jelentős csökken tulajdonítható, amit a CYP3A4- vagy a P-gpindukció okoz. További információkat lásd az elbaszvir/grazoprevir alkalmazási előírásában.
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	Várható: Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	A glecaprevir/pibrentasvir és az efavirenz, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik összetevőjének egyidejű alkalmazása mellett a glecaprevir és pibrentasvir plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható, ez pedig a terápiás hatás csökkenéséhez vezet. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva glecaprevirrel/pibrentasvirrel való együttes adása nem ajánlott. További információkért olvassa el a glecaprevir és pibrentasvir alkalmazási előírását.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24) Szofoszbuvir: 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 – ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 - ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 - ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 - ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 - ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 - ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 - ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 - ↑ 143)	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir együttes alkalmazása várhatóan csökkenti a velpataszvir- és voxilaprevir - plazmakoncentrációt. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szofoszbuvirral/velpataszvirral együttes adása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
Szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Az interakciókat csak szofoszbuvirral/velpataszvirrel vizsgálták. Várható: Voxilaprevir: ↓	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 – ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C_{min}: ↔	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a szofoszbuvir dózismódosítás nélkül együtt adható.
Antibiotikumok		
Klaritromicin/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 – ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 – ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 – ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz és a klaritromicin kombinációjával kezelt nem fertőzött önkéntesek 46%-ánál alakult ki bőrkiütés	A klaritromicin plazmaszintjeiben bekövetkezett jelen változások klinikai jelentősége nem ismert. A klaritromicin helyett alternatív készítmények alkalmazását (pl.: azitromicin) lehet fontolóra venni. Egyéb makrolid antibiotikumok, például eritromicin efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval történő együttadását nem vizsgálták.
Klaritromicin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Klaritromicin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Mycobaktérium-ellenes készítmények		
Rifabutin/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4 indukció)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes adás esetén a rifabutin napi dózisát 50%-kal emelni kell, illetve azokban az esetekben, amikor az adagolási séma szerint a rifabutint heti 2-3 alkalommal adják Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val kombinációban, a rifabutin dózisát meg lehet kétszerezni. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5. 2 pont).
Rifabutin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták	
Rifabutin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták	
Rifampicin/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4 és CYP2B6 indukció)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a rifampicin legalább 50 kg testsúlyú betegeknél történő együttes szedése esetén további 200 mg/napi (összesen 800 mg) efavirenz biztosíthatja a rifampicin nélkül szedett napi 600 mg efavirenz-dózishoz hasonló expozíciót. Ennek a dózismódosításnak a klinikai hatását nem határozták meg megfelelően. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni toleranciát és a virológiai választ (lásd 5.2 pont). Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes adáskor a rifampicin dózisának korrekcióját nem javasolják.
Rifampicin/tenofovir-dizoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Gombaellenes készítmények		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (az itraconazol-expozíció csökkenése: CYP3A4 indukció) Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 – ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val kombinációban alkalmazott itraconazol esetében nem adható meg javasolt dózis, megfontolandó az egyéb gombaellenes kezelés alkalmazása.
Itrakonazol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Itrakonazol/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pozakonazol/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G indukció)	A pozakonazol és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a beteg számára várható előny meghaladja a kockázatot.
Pozakonazol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pozakonazol/ tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vorikonazol/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (az oxidatív metabolizmus kompetitív gátlása) Az efavirenz szokásos dózisainak vorikonazollal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).	Mivel az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fixdózisú kombinált készítmény, az efavirenz dózisa nem módosítható, ennél fogva a vorikonazol és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttesen nem alkalmazható.
Vorikonazol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vorikonazol/ tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tabletta, egyenként 4 tablettából álló 6 dózis 3 napon keresztül /600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Dihidro-artemizinin (aktív metabolit): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az artemeter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációja a malária elleni hatékonyság csökkenését eredményezheti, óvatosan kell eljárni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és az artemeter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Artemeter/lumefantrin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Artemeter/lumefantrin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atovakon és proguanil hidroklorid/efavirenz (250/100 mg egyszeri dózis/600 mg q.d.)	Atovakon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C_{max}: ↔	Atovakon/proguanil Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő egyidejű alkalmazása kerülendő.
Atovakon és proguanil hidroklorid/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Atovakon és proguanil hidroklorid/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
ANTI-KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 – ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 – ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 – ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 – ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 – ↓ 53) (a karbamazepin-expozíció csökkenése: CYP3A4 indukció; az efavirenz-expozíció csökkenése: CYP3A4 és CYP2B6 indukció) Az efavirenz vagy a karbamazepin nagyobb dózisainak együttes alkalmazását nem vizsgálták.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva karbamazepinnel történő együttes alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlást nem lehet megállapítani. Mérlegelni kell egy alternatív antikonvulzív kezelés alkalmazását. A karbamazepin plazmaszintet időszakosan monitorozni kell.
Karbamazepin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Karbamazepin/ tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fenitoin, fenobarbitál, és egyéb olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai	Az interakciót efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal nem vizsgálták. Efavirenzzel együtt adva a fenitoin, fenobarbitál és más olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP izozimek szubsztrátjai esetében fennáll a plazmakoncentráció csökkenésének vagy növekedésének lehetősége.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva olyan antikonvulzív készítménnyel történő együttadásakor, mely a CYP izozim szubsztrátja, az antikonvulzív készítmény rendszeres monitorozása szükséges.
Valproinsav/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nincs klinikailag jelentős hatás az efavirenz farmakokinetikájára. A korlátozott mennyiségű adat alapján nincs klinikailag jelentős hatás a valproinsav farmakokinetikájára.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a valproinsav együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül. A betegeket a rohamok korlátozása érdekében monitorozni kell.
Valproinsav/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Valproinsav/ tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel a vigabatrin és a gabapentin kizárólagosan a vizelettel, változatlan formában választódnak ki, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a vigabatrin vagy gabapentin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Vigabatrin/emtricitabin Gabapentin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Vigabatrin/ tenofovir-dizoproxil Gabapentin/ tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A warfarin vagy acenokumarol plazmakoncentrációját és hatásait az efavirenz potenciálisan növelheti vagy csökkentheti.	Szükséges lehet a warfarin vagy acenokumarol dózis módosítása az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val való együttes alkalmazás esetén.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI-k)		
Szertralin/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Szertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttadáskor a szertralin dózisát a klinikai hatás függvényében kell emelni.
Szertralin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Szertralin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Paroxetin/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a paroxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Paroxetin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a fluoxetin dózismódosítás nélkül együtt adható.
Paroxetin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Fluoxetin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Mivel a fluoxetin a paroxetinéhez hasonló metabolikus profillal – vagyis erős CYP2D6-gátló hatással – rendelkezik, a fluoxetin esetében sem várható interakció.	
Fluoxetin/emtricitabin.	Az interakciót nem vizsgálták	
Fluoxetin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták	
Norepinephrine és dopamin reuptake inhibitor		
Bupropion/efavirenz [150 mg egyszeri dózis (fenntartott kibocsátás)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 47) Hidroxibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 indukálás)	A bupropion dózis növekedését a klinikai reakcióval kell irányítani, de a bupropion maximálisan ajánlott dóziséát túllépni tilos. Dózismódosítás nem szükséges az efavirenzhez.
Bupropion/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Bupropion/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kalciumcsatorna-blokkolók		
Diltiazem/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75) Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz farmakokinetikai jellemzőinek enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttadaskor a diltiazem dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Diltiazem/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Diltiazem/Tenofovir-dizoproxil.	Az interakciót nem vizsgálták.	
Verapamil, felodipin, nifedipin és nikardipin	Az interakciót efavirenzzel, emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxillal nem vizsgálták. Amikor az efavirenzt olyan kalciumcsatorna-blokkolóval alkalmazzák együtt, mely a CYP3A4 enzim szubsztrátja, fennáll annak a lehetősége, hogy a kalciumcsatorna-blokkoló plazma-koncentrációja lecsökken.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttadáskor a kalciumcsatorna-blokkoló dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalciumcsatorna-blokkoló alkalmazási előírását).
LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG Co-A-reduktázinhibitorok		
Atorvasztatin/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26) 2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23) 4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51) Összes aktív HMG Co-A reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)	A koleszterin szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet az atorvasztatin dózis módosítása az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val való együttes alkalmazása esetén (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását).
Atorvasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	A koleszterin szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a pravasztatin dózis módosítása az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val való együttes alkalmazása esetén (lásd a pravasztatin alkalmazási előírását).
Atorvasztatin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pravasztatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravasztatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)	
Pravasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Pravasztatin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szimvasztatin/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Összes aktív HMG Co-A redukáz inhibitor: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4 indukció) Az efavirenz atorvasztatinnal, pravasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő együttadása nem befolyásolta az efavirenz AUC vagy C_{max} értékeit.	A koleszterin szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Szükséges lehet a szimvasztatin dózis módosítása az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val való együttes alkalmazása esetén (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását).
Szimvasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a roszuvasztatin együttesen alkalmazható dózismódosítás nélkül.
Szimvasztatin/ tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Roszuvasztatin/efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A roszuvasztatin főleg a székklettel kerül kiválasztásra változatlan formában, így az efavirenzzel interakció nem várható.	
Roszuvasztatin/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Roszuvasztatin/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Orális: Etinilösztadiol+norgesztimát/ efavirenz (0,035 mg +0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinilösztadiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 – ↓ 25) Norelgesztromin (aktív metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 – ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 – ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgesztrel (aktív metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 – ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 – ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 – ↓ 90) (metabolizmus indukciója) Efavirenz: nincs klinikailag jelentős interakció. Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Etinilösztadiol/tenofovir-dizoproxil (–/245 mg q.d.)	Etinilösztadiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgesztimát/etinilösztadiol/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C_{max}, és C_{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Injekció: Depo-medroxiprogesteron-acetát (DMPA)/efavirenz (150 mg im. egyszeri dózis DMPA)	Egy 3 hónapos gyógyszerkölcsonhatási vizsgálat során nem találtak szignifikáns különbséget az MPA farmakokinetikájának paramétereiben az efavirenzt tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesülő és az antiretrovirális kezelésben nem részesülő betegek körében. Hasonló eredményeket találtak más kutatók is, habár a második vizsgálat során a plazma MPA szintek nagyobb különbségeket mutattak. Mindkét vizsgálat során az efavirenzt és DMPA-t kapó betegek plazma progeszteron szintje alacsony maradt, ami konzisztens az ovuláció szuppressziójával.	A rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű adat miatt, a hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
DMPA/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a fizikai fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
DMPA/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Implantátum: etonogesztrel/efavirenz	Az etonogesztrel csökkent expozíciója várható (CYP3A4 indukció). A forgalomba hozatalt követően esetenként az etonogesztrellel történő fogamzásgátlás hatástalanságát jelentették efavirenzt szedő betegek esetén.	
Etonogesztrel/tenofovir-dizoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	
Etonogesztrel/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (például ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz)/efavirenz	Az interakciót nem tanulmányozták. ↓ immunszuppresszáns-expozíció várható (CYP3A4 indukció). Ezeknek az immunszuppresszánsoknak várhatóan nincs hatása az efavirenz expozíciójára.	Szükségessé válhat az immunszuppresszánsok dózismódosítása. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kezelés megkezdése vagy leállítása után legalább két héten át javasolt gondosan monitorozni az immunszuppresszáns koncentrációját (a stabil koncentráció eléréséig).
Takrolimusz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimusz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir-dizoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
ÓPIÁTOK		
Metadon/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4 indukció) Egy HIV-fertőzött, iv. drogokat fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenz metadonnal történő együttes adása a metadon plazmaszintjének csökkenését, és ópiát-elvonási tünetek megjelenését idézte elő. Az elvonási tünetek enyhítése érdekében a metadon dózisát átlagosan 22%-kal növelték.	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazás kerülendő a QTc-intervallum megnyúlása miatt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása (mg-ban megadott dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Metadon/ tenofovir-disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	A buprenorfin-expozíció csökkenésének ellenére egy betegnél sem jelentkeztek megvonási tünetek. A buprenorfin dózismódosítása nem feltétlenül szükséges az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val való együttes alkalmazás esetén
Metadon/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	
Buprenorfin/naloxon/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Buprenorfin/naloxon/tenofovir-disoproxil	Az interakciót nem vizsgálták.	

¹ A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

Egyéb gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Nem tapasztaltak klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatásokat efavirenz és azitromicin, cetirizin, foszamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudin, alumínium/magnézium-hidroxidot tartalmazó gyomorsavlekötők, famotidin vagy flukonazol együttes alkalmazásakor. Az efavirenz és egyéb azol gombaellenes szerek (pl.: ketokonazol) esetleges interakcióit nem vizsgálták.

Emtricitabin és sztavudin, zidovudin vagy famciklovir együttes alkalmazásakor nem tapasztaltak klinikailag jelentős kölcsönhatást. A tenofovir-disoproxil és az emtricitabin vagy ribavirin együttes alkalmazása esetén klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatást nem tapasztaltak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők (lásd alább és 5.3 pont.)

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t szedő nőknek el kell kerülniük a teherbe esést. A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell elvégezni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megkezdése előtt.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése mellett minden esetben mechanikus fogamzásgátlást is kell alkalmazni az egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. a szájon át szedett vagy más hormonális fogamzásgátlók, lásd 4.5 pont) mellett. Az efavirenz hosszú felezési ideje miatt az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének abbahagyását követő 12 hét során ajánlatos megfelelő fogamzásgátlást alkalmazni.

Terhesség

Efavirenz

Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáródási rendellenességeknek megfeleltethető eltérésekről, ide értve a meningomyelokélt, melyeknél az expozíció minden esetben olyan anyáknál következett be, akik az első trimeszterben kaptak efavirenzt tartalmazó kezelést (kivéve minden efavirenz-tartalmú fix kombinációs tablettát). A fix dózisú, efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxil tartalmazó kombinációs tabletták alkalmazása mellett két további (1 prospektív és 1 retrospektív) esetet jelentettek, köztük olyan eseményeket is, amelyek a velőcsőzáródási rendellenességekkel konzisztensek voltak. Ezen események és az efavirenz alkalmazása között nem mutattak ki ok-okozati összefüggést, az esetleges kapcsolat közöttük ismeretlen. Mivel a velőcsőzáródási rendellenességek a magzati fejlődés első 4 hetében alakulnak ki (a velőcső záródásának ideje alatt), ez a potenciális kockázat érintheti a terhesség első trimeszterében efavirenzt kapó nőket.

2013. júliusáig a retrovírus-elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisába 904 prospektív jelentés érkezett a terhesség első trimeszterében bekövetkező efavirenz-tartalmú kezelési sémák alkalmazásáról, melyek közül 766 élveszületéssel végződött. A jelentések alapján egy gyermeknek velőcsőzáródási rendellenessége volt, az egyéb születési rendellenességek gyakorisága és típusai pedig hasonlítottak az efavirenzt nem tartalmazó kezelésnek kitett gyermekek és a HIV-negatív kontrollszemélyek körében megfigyeltékhez. Az általános népesség körében a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulási aránya 0,5-1 eset 1000 élveszületésre vetítve.

Fejlődési rendellenességeket észleltek az efavirenzzel kezelt majmok magzatainál (lásd 5.3 pont).

Emtricitabin és tenofovir-dizoproxil

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több, mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatív vagy főtális/neonatalis toxicitást. Az emtricitabinnal és tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont).

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir dizoproxil Zentiva alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő kezelést.

Szoptatás

Kimutatták, hogy az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir dizoproxil Zentiva alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil humán alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazolták az efavirenz, emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil termékenységre gyakorolt káros hatását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, azonban mind az efavirenz, mind az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kezelés során szédülés lépett fel. Az efavirenz ezenkívül ronthatja az összpontosítási képességet, és/vagy aluszékonyságot eredményezhet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha e tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációját 460 betegen tanulmányozták egyrészt a fix kombinációjú efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil tabletta formájában (AI266073 sz. vizsgálat), másrészt, mint alkotórészterméket (GS-01-934 sz. vizsgálat). A mellékhatások általában megegyeztek azokkal, amelyeket a korábbi vizsgálatokban az egyes hatóanyagok esetében észleltek. A leggyakrabban jelentett mellékhatások lehetséges módon vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal az AI266073 sz. vizsgálat során, ahol a max. 48 héten át kezelt betegek között előfordultak pszichiátriai kórképek (16%), idegrendszeri betegségek (13%) és emésztőrendszeri tünetek (7%).

Súlyos bőrreakciókról, pl. Stevens-Johnson szindrómáról és erythema multiforméról; neuropszichiátriai mellékhatásokról (köztük súlyos depresszió, öngyilkosság eredetű halál, pszichóziisszerű magatartás, görcsrohamok); súlyos, a májat érintő eseményekről, pancreatitisről és tejsavas acidózisról (ami néha halálos volt) számoltak be.

Ritkán beszámoltak vesekárosodásról, veseelégtelenségről vagy nem gyakran előforduló proximalis renalis tubulopathia eseményekről is (köztük Fanconi-szindrómáról), melyek néha csont rendellenességekhez vezettek (ritkán törésekhez hozzájáruló módon). Ajánlatos figyelemmel kísérni a vese funkciót azoknál a betegeknél, akik efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt kapnak (lásd 4.4 pont).

HIV-vel HBV-vel is fertőzött betegeknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés abbahagyása a hepatitis akut súlyosbodásával járhat együtt (lásd 4.4 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil étellel együtt történő bevétele növelheti az efavirenz-expozíciót és a mellékhatások gyakoriságának növekedését okozhatják (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval kapcsolatos és az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció alkotórészeinek antiretrovirális kombinációs kezelésekkel összefüggő klinikai vizsgálatok eredményeiből és a forgalomba hozatal követő tapasztalatok alapján ismertek, s ezeket foglalja össze a lenti 2. Táblázat szervrendszerek, abszolút gyakoriság és a mellékhatásokat kiváltó efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil összetevők szerint. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos hatások a súlyosság csökkenésének sorrendjében szerepelnek.

A gyakoriság meghatározásai: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció alkalmazásával összefüggő mellékhatások:

Az AI266073 sz. vizsgálat során (48 hét; n = 203) észlelt, a kezelés során megjelent mellékhatások, amelyek lehetséges vagy valószínű összefüggésben álltak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval, és amelyeket nem hoztak összefüggésbe az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció egyes hatóanyagaival, a következők voltak:

- | | |
|--------------|---------------------|
| Gyakori: | - anorexia |
| Nem gyakori: | - szájszárazság |
| | - inkoherens beszéd |
| | - fokozott étvágy |
| | - csökkent libidó |
| | - myalgia |

2. táblázat: Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval társított mellékhatások azon összetevők szerint, melyeknek a mellékhatások tulajdoníthatók

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:			
Gyakori		neutropenia	
Nem gyakori		anaemia ¹	
Immunrendszeri betegségek és tünetek:			
Gyakori		allergiás reakciók	
Nem gyakori	túlérzékenység		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:			
Nagyon gyakori			hypophosphataemia ²
Gyakori	hypertriglyceridaemia ³	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori	hypercholesterinaemia ³		hypokalaemia ²
Ritka			tejsavas acidózis
Pszichiátriai kórképek:			
Gyakori	depresszió (1,6%-a súlyos) ³ , szorongás ³ , szokatlan álmok ³ , álmatlanság ³	szokatlan álmok, álmatlanság	
Nem gyakori	öngyilkossági kísérlet ³ , öngyilkossági gondolatok ³ , pszichózis ³ , mánia ³ , paranoia ³ , hallucináció ³ , eufória ³ , érzelmi labilitás ³ , zavarodottság ³ , agresszió ³ , katatónia ³		
Ritka	befejezett öngyilkosság ^{3,4} , téveszmék ^{3,4} , neurózis ^{3,4}		
Idegrendszeri betegségek és tünetek:			
Nagyon gyakori		fejfájás	szédülés
Gyakori	cerebellaris koordinációs és egyensúlyi zavarok ³ , aluszékonyság (2,0%) ³ , fejfájás (5,7%) ³ , figyelemzavar (3,6%) ³ , szédülés (8,5%) ³	szédülés	fejfájás
Nem gyakori	konvulzió ³ , amnézia ³ , rendellenes gondolkodás ³ , ataxia ³ , egyensúlyzavar ³ , agitáció ³ , reszketés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek:			
Nem gyakori	homályos látás <i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv</i>		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:			
Nem gyakori	tinnitus, vertigo		

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
Érbetegségek és tünetek:			
Nem gyakori	kipirulás		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:			
Nagyon gyakori		hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, hányinger	emelkedett amilázszint, beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérumban lipázszint, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, hasi fájdalom, dyspepsia	hasi fájdalom, hasi distensio, flatulencia
Nem gyakori	pancreatitis		pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:			
Gyakori	emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT/ASAT), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT)	emelkedett szérumban GOT- (ASAT) szint és/vagy emelkedett szérumban GPT- (ALAT) szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzamináz szintek
Nem gyakori	akut hepatitis		
Ritka	májelégtelenség ^{3,4}		steatosis hepatis, hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:			
Nagyon gyakori	bőrkütiés (közepesen súlyos-súlyos, 11,6%; minden fokozat, 18%) ³		bőrkütiés
Gyakori	pruritus	vesiculobullosus bőrkütiés, pustularis bőrkütiés, maculopapulosus bőrkütiés, bőrkütiés, viszketés, csalánkütiés, bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) ¹	
Nem gyakori	Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme ³ , súlyos bőrkütiés (< 1%)	angiooedema ⁴	
Ritka	fotoallergiás dermatitis		angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:			
Nagyon gyakori		emelkedett kreatinkinázszint	
Gyakori			csontsűrűség-csökkenés
Nem gyakori			rhabdomyolysis ² , izomgyengeség ²

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
Ritka			osteomalacia (csontfájdalommal és ritkán csonttöréssel jelentkező) ^{2,4} , myopathia ²
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:			
Nem gyakori			emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximalis renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka			veseelégtelenség (akut és krónikus), akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut interstitialis nephritist is) ⁴ , nefrogén diabetes insipidus
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:			
Nem gyakori	gynaecomastia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:			
Nagyon gyakori			fáradtság
Gyakori	kimerültség	fájdalom, fáradtság	

¹ Az anaemia gyakori, a bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) pedig nagyon gyakori volt, amikor az emtricitabint gyermekgyógyászati betegeknél alkalmazták.

² Ez a mellék hatás a proximalis renalis tubulopathia következményeként fordulhat elő. Amennyiben ez az állapot nem áll fenn, akkor ez a mellékhatás nincs ok-okozati összefüggésben a tenofovir-dizoproxillal.

³ A további részleteket lásd a 4.8 pontban, a Kiválasztott mellékhatások leírása c. részben

⁴ Ezt a mellékhatást az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil esetében is a forgalomba hozatal követő ellenőrzés során figyelték meg. A gyakorisági kategóriát a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt (n = 3969), vagy a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban emtricitabint kapó (n = 1563), illetve a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban és a kiterjesztett hozzáférést programban részt vett tenofovir-dizoproxilt kapó (n = 7319) betegek létszáma alapján elvégzett statisztikai számítással határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

Az efavirenz klinikai vizsgálataiban a bőrkiütések rendszerint enyhe-közepesen súlyos maculopapulosus bőrkiütések voltak, melyek az efavirenz-kezelés megkezdését követő két héten belül jelentkeztek. A legtöbb betegnél a bőrkiütés az efavirenz-kezelés folytatása esetén egy hónapon belül megszűnt. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil adása folytatható azoknál a betegeknél, akiknél a terápiát kiütés miatt szakították félbe. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció alkalmazásának újrakezdésekor megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javasolt.

Pszichiátriai tünetek

Fokozott a 2. táblázat efavirenzre vonatkozó oszlopában feltüntetett, súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázata azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek.

Idegrendszeri tünetek

Idegrendszeri tünetek gyakoriak az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik összetevőjével, az efavirenzzel kapcsolatosan. Az efavirenz klinikai kontrollos vizsgálataiban a betegek 19%-a észlelt közepesen súlyos-súlyos (2% súlyos) idegrendszeri tüneteket, és a betegek 2%-a hagyta abba a kezelést ilyen tünetek miatt. Ezek rendszerint az efavirenz-terápia első 1-2 napjában kezdődtek, és az első 2–4 hét után rendszerint megszűntek. Gyakrabban léphetnek fel, ha az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt étellel együtt veszik be, ami valószínűleg az efavirenz megnövekedett plazmaszintjeinek tulajdonítható (lásd 5.2 pont). Úgy tűnik, hogy a gyógyszer lefekvés előtti bevétele javítja a tünetek tolerálhatóságát (lásd 4.2 pont).

Efavirenz által okozott májelégtelenség

A forgalomba hozatalt követően bejelentett májelégtelenséget (olyan eseteket is beleértve, amikor a betegeknek nem volt korábbi májbetegségük vagy egyéb azonosítható rizikótényezőjük) olykor fulmináns lefolyás jellemezte, és néhány esetben májátültetésig vagy a beteg haláláig progrediált.

Vesekárosodás

Mivel az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció vesekárosodást okozhat, a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont, A biztonságossági profil összefoglalása). A proximális renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. súlyos májkárosodásban (CPT C osztály) (lásd 4.3 pont) szenvedő vagy más egyidejűleg alkalmazott, ismerten tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Tizenhét évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén nem állnak rendelkezésre megfelelő biztonságossági adatok. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt 65 év feletti betegeknek nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy idős betegeknek nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent máj-, illetve veseműködés, ezért az idős betegek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden, enyhe veseelégtelenségben szenvedő, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val kezelt betegnél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

HIV/HBV vagy HCV vírussal is fertőzött betegek

A GS-01-934 sz. vizsgálatban csak korlátozott számban voltak HBV (n = 13), illetve HCV- (n = 26) vírussal is fertőzött betegek. Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil mellékhatásprofilja HIV- és HBV-vírussal, illetve HIV- és HCV-vírussal egyaránt fertőzött betegek esetében hasonló volt ahhoz, amit a kizárólag HIV-fertőzött betegeknek figyeltek meg. Ugyanakkor, amint az ebben a betegcsoportban várható volt, a GOT/ASAT és a GPT/ALAT növekedése sokkal gyakoribb volt, mint általában a HIV-fertőzött betegek esetében.

A hepatitis súlyosbodása a kezelés megszakítását követően

HBV vírussal is fertőzött HIV-betegek esetében a kezelés megszakítását követően klinikailag és laboratóriumi vizsgálatokkal igazolható hepatitis alakulhat ki (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egyes betegek, akik véletlenül naponta kétszer 600 mg dózisban vették be az efavirenzt, az idegrendszeri tünetek fokozott jelentkezéséről számoltak be. Egy beteg önkéntelen izomösszehúzódnásokat tapasztalt.

Túladagolás esetén a beteget figyelemmel kell követni a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az aktív szén esetleges alkalmazása elősegíti a fel nem szívódott efavirenz szervezetből való eltávolítását. Az efavirenz túladagolásának specifikus ellenszere nincs. Mivel az efavirenz erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentősebb mennyiséget el lehetne távolítani a vérből.

Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vírusellenes szerek szisztémás alkalmazásra, vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR06

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az efavirenz a HIV-1 nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlója (NNRTI). Az efavirenz a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem-kompetitív inhibitora, és nem gátolja jelentős mértékben a HIV-2 RT-t, illetve a celluláris DNS-polimerázokat (α , β , γ vagy δ). Az emtricitabin citidin nukleozidanalóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovirrál alakul, amely az adenzin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja.

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimjei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálódva teljes mértékben foszforilálódhat. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

Kardiális elektrofiziológia

Az efavirenznek a QT-intervallum megnyúlására gyakorolt hatását pozitív és placebo-kontrollos, rögzített egyszekvenciájú 3-periódusos, háromkaros keresztezéses QT- intervallum-vizsgálatban értékelték 58 egészséges, CYP2B6 polimorfizmussal rendelkező vizsgálati alanyánál. Az efavirenz átlagos C_{max} -értéke a CYP2B6 *6/*6 genotípusú betegeknél a 14 napon át alkalmazott 600 mg-os dózist követően 2,25-szöröse volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú betegek átlagos C_{max} -értékének. Az efavirenz-koncentráció és a QTc-megnyúlás között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció–QTc- intervallum-összefüggés alapján az átlagos QTc- intervallum-megnyúlás és a konfidenciaintervallum 90%-os felső értéke 8,7 millimásodperc és 1,3 millimásodperc volt a CYP2B6*6/*6 genotípusú betegeknél a 14 napon át alkalmazott napi 600 mg-os dózis esetén (lásd 4.5. pont).

In vitro vírusellenes aktivitás

Az efavirenz a legtöbb olyan izolátum ellen, amely nem a B kládba tartozik (A, AE, AG, C, D, F, G, J és N altípus) vírusellenes aktivitást mutatott, de az O-csoportba tartozó vírusok ellen csak csökkent vírusellenes aktivitással bírt. Az emtricitabin a HIV-1 A, B, C, D, E, F és G kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. A tenofovir a HIV-1 A, B, C, D, E, F, G és O kládjai ellen mutatott vírusellenes aktivitást. Mind az emtricitabin, mint a tenofovir vírustörzs-specifikus aktivitást mutatott a HIV-2-vel szemben és vírusellenes aktivitást fejtett ki a HBV-vel szemben.

In vitro antivirális aktivitást vizsgáló kombinált vizsgálatokban additív, illetve szinergista antivirális hatást figyeltek meg az efavirenz és az emtricitabin, az efavirenz és a tenofovir, illetve az emtricitabin és a tenofovir együttes adásakor.

Rezisztencia

Az efavirenz-rezisztencia *in vitro* sejtenyészetben meghatározható és egyszeres vagy többszörös HIV-1 RT aminosav-szubsztitúciót eredményez, beleértve az L100I, V108I, V179D és Y181C szubsztitúciókat. A K103N volt a leggyakrabban észlelt RT-szubsztitúció azokból a betegekből származó vírusizolátumok esetén, akiknél az efavirenz klinikai vizsgálatainak során a vírusterhelés jelentős mértékű újbóli fokozódását tapasztalták. Az RT 98-as, 100-as, 101-es, 108-as, 138-as, 188-as, 190-es vagy 225-ös pozícióiban bekövetkezett szubsztitúciókat szintén megfigyeltek, de csekélyebb gyakorisággal, és gyakran csak a K103N-nel kombináltan. Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin *in vitro* sejtenyészetben meghatározott keresztrezisztencia-profilja azt mutatta, hogy a K103N-szubsztitúció fogékonyság-csökkenést eredményez mindhárom NNRTI-vel szemben.

Az efavirenz és az NRTI-k közötti keresztrezisztencia lehetősége az eltérő kötőhelyek és a különböző hatásmechanizmus miatt csekély. Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége – a célenzimek különbözősége miatt – csekély.

Rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes HIV-1 fertőzött betegekben az M184V vagy M184I mutáció kialakulása miatt emtricitabinra és a K65R mutáció kialakulása miatt tenofovorra. Az emtricitabin

rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, a sztavudinra, a tenofovirra és a zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirral vagy didanozinnal kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal, valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. Mind a K65R, mint az M184V/I mutáció maradéktalanul érzékeny maradt az efavirenzre. Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovirral szemben csökkent érzékenységet eredményez.

Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó, timidinanalóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (*thymidine analogue associated mutation*, TAM) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

In vivo rezisztencia (korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegek)

Egy 144 hetes nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934), melynek során antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült betegeknél efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló készítményeit (vagy a 96. héttől a 144. hétig efavirenz mellett emtricitabin és tenofovir-dizoproxil fix kombinációját) alkalmazták, az összes olyan beteg plazma HIV-1 izolátumain elvégezték a genotipizálást a vizsgálat 144. hetében vagy a vizsgálatból történő korai kieséskor, akiknek a HIV RNS értéke bizonyítottan > 400 kópia/ml volt (lásd a *Klinikai tapasztalat* részt). A 144. héten kapott eredmények:

- M184V/I mutáció az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 2/19 részében (10,5%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin-csoportba tartozó betegek analizált izolátumainak 10/29 részében (34,5%) fejlődött ki (p-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-csoportot hasonlítja össze a lamivudin/zidovudin-csoporttal az összes beteg vonatkozásában).
- Az analizált vírus nem tartalmazott K65R vagy a K70E mutációt.
- Az efavirenzzel szemben mutatott genotípusos rezisztencia, főként a K103N mutáció a vírusban az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-csoportba tartozó betegek 13/19 részénél (68%), illetve az efavirenz + lamivudin/zidovudin-csoportba tartozó betegek 21/29 (72%) részénél fejlődött ki. A rezisztens mutációk kifejlődésének összegzése a 3. táblázatban látható.

3. táblázat: A GS-01-934-es számú, 144 hetes vizsgálat során kialakult rezisztencia

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovir-dizoproxil (N=244)		Efavirenz + lamivudin/ zidovudin (N=243)	
Rezisztenciaanalízis a 144. héten	19		31	
A kezelés során vizsgált genotípusok	19	(100%)	29	(100%)
Efavirenz-rezisztencia 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-érték < 0,05, Fisher-próba, mely az efavirenz + emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-csoportot hasonlítja össze az efavirenz + lamivudin/zidovudin csoporttal az összes beteg vonatkozásában

¹ Az egyéb efavirenzzel szemben rezisztens mutációk közé tartoznak az A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) és az M230L (n=1) jelűek.

² A timidinanalógokkal kapcsolatos mutációk közé tartoznak a D67N (n=1) és a K70R (n=1) jelűek.

A GS-01-934 nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisú vizsgálatban, ahol a betegek éhgyomorra kaptak efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt, 3 további rezisztencia eset fordult elő. Mind a 3 beteg fix dózisban kapta a kombinált lamivudint és zidovudint és efavirenzet 144 hétig, majd efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációra állították át őket. Két megerősített virológiai rebounddal bíró betegnél NNRTI rezisztenciához kapcsolódó, efavirenz szubsztitúciók alakultak ki, többek között K103N, V106V/I/M és Y188Y/C reverz transzkriptáz szubsztitúciók a 240. héten (96. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt) és 204. héten (60. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt). A harmadik betegnél előzetes NNRTI rezisztenciához kapcsolódó efavirenz szubsztitúciók és M184V reverz transzkriptáz rezisztenciához kapcsolódó emtricitabin szubsztitúciók alakultak ki az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció kiterjesztési fázisba való belépéskor, és szuboptimális virológiai válaszreakciót tapasztaltak, és K65K/R, S68N és K70K/E NRTI rezisztenciához kapcsolódó szubsztitúciók alakultak ki a 180. héten (36. hete kapott efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt).

A gyógyszerekkel kapcsolatos *in vivo* rezisztenciát illető további információért kérjük, olvassa el az egyes hatóanyagok alkalmazási előírásait.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 144 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) korábban antiretrovirálisan nem kezelt HIV-1-fertőzöttek vagy napi egyszeri efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-kezelést, vagy napi kétszeri lamivudin és zidovudin fix kombinációt és napi egyszeri efavirenzt kaptak. Azon betegek, akik a GS-01-934-es számú, 144 hetes klinikai vizsgálat bármelyik kezelési karját befejezték, lehetőséget kaptak rá, hogy belépjenek a vizsgálat éhgyomorra szedett efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval végzett, nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakaszába. Az összesen 286, efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációra áttállított betegről rendelkezésre álló adatok: 160 beteg kapott előzetesen emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt, és 126 kapott előzőleg lamivudint and zidovudint és efavirenzt. A két kezdeti kezelési csoportból érkező betegek esetében magas maradt a virológiai szuppresszió aránya azoknál, akik ezután efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt kaptak a vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett fázisában. 96 hetes efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációs kezelés után a HIV-1 RNS plazma koncentráció maradt <50 kópia/ml a betegek 82%-ánál és <400 kópia/ml a betegek 85%-ánál („intention to treat” analízis (kezelni szándékozott populáció szerinti elemzés), hiányzó = sikertelen).

Az AI266073 jelzésű, 48 hetes, nyílt elrendezésű, randomizált, HIV-fertőzött betegeken végzett, klinikai vizsgálat az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció hatásosságát hasonlította össze egy proteáz gátlóval vagy nem nukleozid reverz transzkriptázgátlóval kombinált legalább két nukleozid vagy nukleotid reverz transzkriptázgátlóból (NRTI) álló antiretrovirális terápiával, azonban nem egy olyan adagolási renddel, amely az összes összetevőt az efavirenzet, emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt tartalmazta. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt éhgyomorra adták (lásd 4.2 pont). A vizsgálatba történő belépést megelőző legalább három hónapban a betegeknél nem lépett fel az előzetesen alkalmazott antiretrovirális kezelés során virológiai hatástalanság, a betegek nem rendelkeztek olyan ismert HIV-1 mutációval, amely az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció három hatóanyaga közül bármelyikre rezisztens, illetve már fennálló vírusszuppresszióval bírtak. A betegek vagy efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációra váltottak (N=203) vagy folytatták az eredeti antiretrovirális kezelésüket (N=97). A 48-hetes adatok azt mutatták, hogy a randomizáció során az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-csoportba beosztott betegek körében az eredeti kezelési terv mellett elérhető vírusszuppresszió magas szintje fennmaradt (lásd a 4. táblázatot).

4. táblázat: 48 hetes hatásossági adatok az AI266073 jelzésű vizsgálatból, melynek során az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt, kombinált antiretrovirális kezelés során víruszuppressziót elért betegeknek alkalmazták

Végpont	Kezelési csoport		Az efavirenz/emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil- kombináció és az eredeti kezelési terv közti különbség (95%-os CI)
	Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil- kombináció (N=203) n/N (%)	Az eredeti kezelési tervet követő betegek (N=97) n/N (%)	
	A HIV-1 RNS < 50 kópia/ml értékkel rendelkező betegek		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% – 25,6%)
H=Kizárt beteg	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% – 6,7%)
H= Sikertelen	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% – 9,3%)
Módosított LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% – 2,7%)
	A HIV-1 RNS < 200 kópia/ml értékkel rendelkező betegek		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% – 2,2%)
H=Kizárt beteg	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% – 4,2%)
H=Sikertelen	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% – 7,9%)

PVR (KM): A Kaplan–Meier (KM) módszerrel felmért tiszta virológiai válasz (pure virologic response: PVR)

H: Hiányzik Módosított LOCF: post-hoc analízis, amelyben a virológiai hatástalanság, illetve mellékhatások miatt a kezelést abbahagyó betegeket sikertelennek tekintették, más okból kiesőknél az LOCF (last observation carried forward – kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett értékelés) módszert alkalmazták.

Amikor a két réteget külön-külön értékelték, az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációra váltott betegeknek a válaszarányok számszerűleg alacsonyabbak voltak az előzetesen proteázgátló kezelésben részesült csoportban (92,4% a PVR-t [érzékenységi analízis] elért efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt szedő betegeknek, illetve 94,0% az SBR-terápiát folytató betegeknek; a különbség [95%-os CI] -1,6%-os [-10,0%; 6,7%]). Az előzetesen NNRTI-kezelésben részesült csoportban a válaszarányok 98,9%, illetve 97,4% voltak az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt szedő betegeknek és az SBR-terápiát kapó betegeknek külön-külön; a különbség (95%-os CI) 1,4%-os (-4,0%; 6,9%).

Hasonló tendenciát figyeltek meg egy alcsoport-analízisben azoknál, a korábban már kezelésben részesült betegeknek, akiknek a kiindulási HIV-1-RNS-értéke <75 kópia/ml volt egy retrospektív kohorsz vizsgálat során. (20 hónapon keresztül gyűjtött adatok, lásd: 5. táblázat).

5. táblázat: A tiszta virológiai válasz fennmaradása (Kaplan Meier % [Standard hiba] [95%-os CI]) a 48. héten a <75 kópia/ml kiindulási HIV-1-RNS-értékkel rendelkező, korábban már kezelésben részesült betegek esetén, akiknél a megelőző antiretrovirális kezelés típusának megfelelően efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombinációs kezelésre váltottak (Kaiser Permanente betegadatbázis)

Előzetesen valamelyik (efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció)-hatóanyaggal történt kezelés (N=299)	Előzetesen NNRTI-alapú kezelés (N=104)	Előzetesen PI-alapú kezelés (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%]

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval korábban antiretrovirálisan nem kezelt vagy előzőleg széleskörűen kezelt betegeken végzett vizsgálatokból jelenleg nem áll rendelkezésre klinikai adat. Nem áll rendelkezésre efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval

kapcsolatos klinikai tapasztalat olyan betegek köréből, akik az előzetesen végzett antiretrovirális kezelésre nem reagáltak, illetve akiknél az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció egyéb antiretrovirális készítményekkel együttesen került alkalmazásra.

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegek

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegekkel kapcsolatos korlátozott klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápia keretében adott emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil a HBV DNS mennyiségének csökkenését is eredményezte (emtricitabin: 3 log₁₀ csökkenés, tenofovir-dizoproxil: 4-5 log₁₀ csökkenés) (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az efavirenz, emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló gyógyszerformáit használták fel arra, hogy HIV-fertőzésben szenvedő betegeknek egyesével beadva őket megfigyelhessék az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt tartalmazó filmtabletta bioekvivalenciáját egy 600 mg-os efavirenz filmtabletta, egy 200 mg-os emtricitabin kemény kapszula és egy (300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal egyenértékű) 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtabletta együttes adásával állapították meg a GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatban, melynek során az egyszeri dózist egészséges önkénteseknek, éhgyomorra adták be (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A GS-US-177-0105 jelzésű vizsgálatból származó összesített farmakokinetikai adatok

Paraméterek	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofovir-dizoproxil (n=45)		
	Teszt	Referencia	GMR (%) (90% CI)	Teszt	Referencia	GMR (%) (90% CI)	Teszt	Referencia	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-utolsó} (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)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	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)	

Teszt: egyszeri, fix dózisú, éhgyomorra bevett kombinált tabletták

Referencia: egyszeri dózis 600 mg efavirenz tabletták, 200 mg emtricitabin kapszula és 245 mg tenofovir-dizoproxil tabletták, éhgyomorra bevéve

A Teszt és Referencia oszlopokban megadott értékek középértékek (% variációs koefficiens)

GMR: a teszt/referencia arány legkisebb négyzetek módszerével kapott geometriai átlaga,

CI=konfidencia-intervallum

Felszívódás

Az efavirenz plazmaszintjei a fertőzött betegeknél a dózis beadása után 5 órával érték el a csúcskoncentrációt és a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 6 – 7 nap alatt alakult ki. A naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kezelt 35 betegben dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos $C_{\max}$ $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [átlag $\pm$ S.D. (% C.V.)], a $C_{\min}$ $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), az AUC pedig $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%) volt.

Az emtricitabin gyorsan felszívódik és plazmaszintjei a dózis beadása után 1 – 2 órával érték el a csúcskoncentrációt. 20 HIV-fertőzött betegben a szájon át, többszörös dózisban szedett emtricitabin alkalmazásakor dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos $C_{\max}$ $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (átlag $\pm$ S.D.) (39%CV), a $C_{\min}$ $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80%), az AUC pedig $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%) volt egy 24 órás adagolási intervallum alatt.

Napi egyszer, 245 mg-os dózisban, szájon át szedett tenofovir-dizoproxil HIV-1 fertőzött betegeknek éhgyomorra történő beadását követően a tenofovir csúcskoncentrációit a beadás után egy órán belül érte el, a $C_{\max}$ és az AUC (átlag $\pm$ S.D.) (% C.V.) értékei pedig $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%), illetve $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%) voltak külön-külön. Éhgyomorra történő orális alkalmazást követően a tenofovir biohasznosulása tenofovir-dizoproxilból hozzávetőleg 25%-os volt.

A táplálék hatása

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációt nem értékelték táplálékkal együtt történő bevételkor.

Az efavirenz kapszula zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor az efavirenz átlagos AUC-értéke 28%-kal, a $C_{\max}$ értéke pedig 79%-kal nőtt a szokásos összetételű táplálékkal együtt történő bevételhez képest. Ha a tenofovir-dizoproxilt és az emtricitabint zsírban gazdag vagy könnyű ételekkel együtt vették be, az éhgyomorra történő beadáshoz képest a tenofovir átlagos AUC-értéke 43,6 és 40,5%-kal, a $C_{\max}$ értéke pedig 16 és 13,5%-kal nőtt, míg az emtricitabin-expozíció változatlan maradt.

Ajánlott az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció üres gyomorra való bevétele, mivel az étel megnövelheti az efavirenz-expozíciót, ami a mellékhatások előfordulásának megnövekedett gyakoriságához vezethet (lásd 4.4 és 4.8 pont). A tenofovir-expozíció (AUC) várhatóan 30%-kal alacsonyabb lesz az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció üres gyomorra történő bevételekor a tenofovir-dizoproxil önmagában, étellel együttesen történő bevételéhez képest (lásd 5.1 pont).

Eloszlás

Az efavirenz erősen (több, mint 99%-ban) kötődik az emberi vérplazma fehérjéihez, elsősorban az albuminhoz.

In vitro körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van és a 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$ -es intervallumban nem függ az expozíciótól. Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin megoszlási térfogata körülbelül 1,4 l/kg volt. Az emtricitabin orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben. Az átlagos plazma-vérkoncentráció aránya megközelítőleg 1.0, míg az átlagos sperma-plazmakoncentráció aránya hozzávetőleg 4,0 volt.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovir-expozíció 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$ -es tartományában kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%. Intravénás alkalmazást követően a tenofovir megoszlási térfogata körülbelül 800 ml/kg volt. A tenofovir orális alkalmazását követően nagymértékben eloszlik a szervezetben.

Biotranszformáció

Emberekben folytatott vizsgálatok, valamint az emberi májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirenzt elsősorban a CYP-rendszer metabolizálja hidroxilált metabolitokká, majd később e hidroximetabolitok glükuronidokká alakulnak. E metabolitok jórészt hatástalanok a HIV-1 vírussal szemben. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a CYP3A4 és a CYP2B6 az

efavirenz metabolizmusáért felelős legfontosabb izozimek, és hogy az efavirenz gátolja a 2C9, 2C19 és 3A4 CYP izozimeket. *In vitro* vizsgálatokban az efavirenz nem gátolta a CYP2E1-et, míg a CYP2D6-ot és a CYP1A2-t csak a klinikai körülmények között elérhető szinteknél jóval magasabb koncentrációkban gátolta.

Az efavirenz plazmaexpozíció nagyobb mértékű lehet azokban a betegekben, akik a CYP2B6 izozim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek, mindazonáltal az efavirenzzel kapcsolatos nemkívánatos események gyakoriságának és súlyosságának lehetséges növekedése nem zárható ki.

Az efavirenzről kimutatták, hogy indukálja a CYP3A4-et és a CYP2B6-ot, és ezáltal megindítja saját metabolizmusát, ami klinikailag releváns lehet egyes betegek esetében. Fertőzésmentes önkéntesekben a 10 napon át naponta több dózisban adott 200 – 400 mg efavirenz az előrejelzettnél (22 – 42%-kal) kisebb mértékű felhalmozódást és rövidebb terminális felezési időt (40 – 55 óra) mutatott (az egy dózist követő felezési idő 52 – 76 óra). Az efavirenzről azt is kimutatták, hogy indukálja az UGT1A1-et. A raltegravir (UGT1A1 szubsztrátum) expozíciói efavirenz jelenlétében csökkentek (lásd 4.5 pont, 1. táblázat). Bár az *in vitro* adatok arra utalnak, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-t és a CYP2C19-t, voltak ellentmondásos jelentések, melyek szerint mind a kettő növelte is és csökkentette is ezen enzimek szubsztrátumainak expozícióit, amikor *in vivo* efavirenzzel együtt alkalmazták. Az együttes alkalmazás nettó hatása nem ismert.

Az emtricitabin metabolizmusa kis mértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiolcsoport oxidálódik és 3''-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2''-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP enzimeknek. Sem az emtricitabin sem pedig a tenofovir nem gátolja a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP izoformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5''-difoszfoglükuronil transzferázt sem gátolja.

Elimináció

Az efavirenz viszonylag hosszú terminális felezési idővel rendelkezik: ez az idő egy dózis után legalább 52 óra (lásd a fent ismertetett bioekvivalencia-vizsgálatokból származó adatokat), több dózis után 40 – 55 óra. A radioaktív izotóppal jelölt efavirenz-dózis mintegy 14–34%-a volt a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 1%-a ürült a vizelettel változatlan efavirenz formájában.

Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs felezési ideje körülbelül 10 óra. Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance átlagban 307 ml/min volt.

Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs felezési ideje körülbelül 12–18 óra. A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/min volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/min-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Kor

Idős betegeknél (65 éves kor felett) nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat efavirenzzel, emtricitabinnal és tenofovirral.

Nem

Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegekben hasonló. Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy nők esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Etnikai csoport

Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy az ázsiai és a csendes-óceáni szigetvilágban élő betegek esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt.

Gyermekek és serdülők

Csecsemőkön és 18 évesnél fiatalabb gyermekeken nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombinációval (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az efavirenz, emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil együttes adagolásakor, vagy az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció alkalmazásakor nem vizsgálták a készítmények farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegekben.

A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-fertőzött betegek esetében 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A vesekárosodás mértékét a kreatinin clearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/min; enyhe fokú vesekárosodás: CrCl = 50–79 ml/min; közepesen súlyos vesekárosodás: CrCl = 30–49 ml/min; súlyos vesekárosodás: CrCl = 10–29 ml/min).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező személyeknél mért 12 (25%) $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 20 (6%) $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ -re, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 25 (23%) $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban

Az átlagos tenofovir terhelés (%CV) a normális vesefunkcióval rendelkező betegeknek mért 2185 (12%) $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ -re, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 6009 (42%) $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló betegek esetében a gyógyszerexpozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin-expozíció 53 (19%) $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ -re, valamint 48 óra alatt a tenofovir-expozíció 42 857 (29%) $\text{ng}\times\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Az efavirenz farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták. Mivel azonban az efavirenz dózisának kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a vesekárosodás hatása az efavirenz expozíciójára valószínűleg minimális mértékű.

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin clearance <50 ml/min) nem javasolt. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek szükséges az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil dózis-intervallumának módosítása, mely a kombinált tablettával nem érhető el (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Májkárosodás

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció farmakokinetikáját májkárosodott, HIV-fertőzésben szenvedő betegekben nem vizsgálták. Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció enyhe fokú májkárosodás esetén óvatosan alkalmazandó (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kombináció nem adható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont), és nem javasolt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. Egyszeri dózis efavirenzzel végzett vizsgálatban, az egyetlen, súlyos

májkárosodásban (Child–Pugh–Turcotte, C stádium) szenvedő betegnél az efavirenz felezési ideje megkétszereződött, ami arra utal, hogy ilyen esetben jobban megnövekedhet az akkumuláció mértéke. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh–Turcotte, A stádium) az efavirenz többszöri dózisával végzett vizsgálat a kontrollcsoporthoz képest nem mutatott, az efavirenz farmakokinetikájára gyakorolt jelentős hatást. Nem áll rendelkezésre elegendő adat annak meghatározásához, hogy a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás (Child–Pugh–Turcotte, B vagy C stádium) befolyásolja-e az efavirenz farmakokinetikáját.

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták nem HBV-fertőzött, de különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzött betegekben általában hasonló volt az egészséges személyekéhez, illetve a HIV-fertőzött betegekéhez.

Nem HIV-fertőzött, a Child–Pugh–Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a tenofovir-dizoproxil dózisának módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Efavirenz

A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy az efavirenz nem jelent különleges veszélyt az emberre. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során epevezeték-hiperpláziát figyeltek meg olyan *Cynomolgus* majmokban, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, mely 2-szer nagyobb átlagos AUC-értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisú emberi adagolás során kapott értékek. Az adagolás leállítása után az epevezeték-hiperplázia visszafejlődött. Patkányoknál biliáris fibrózist figyeltek meg. Nem folytonos görcsrohamok voltak megfigyelhetők egyes olyan majmokban, amelyek több mint egy évig kaptak efavirenzt, olyan dózisban, amely 4-13-szor nagyobb plazma AUC-értékeket eredményezett, mint az ajánlott dózisú emberi adagolás során kapott értékek.

Konvencionális genotoxicitási vizsgálatokban az efavirenz nem bizonyult mutagénnek vagy clastogénnek. Karcinogenitási vizsgálatok a máj- és tüdődaganatok incidenciájának emelkedését mutatták nőstény egerekben, de a hím egerekben nem. A daganatképződés mechanizmusa és annak lehetséges humán vonatkozásai nem ismertek. A hím egereken, valamint a hím és nőstény patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok negatívak voltak.

Reproduktív toxicitása vizsgálatok a magzatfelszívódás megnövekedését mutatták patkányokban. Az efavirenzzel kezelt patkányok és nyulak magzataiban nem lehetett fejlődési rendellenességeket megfigyelni. Azonban az emberekben megfigyelthez hasonló efavirenz-plazmakoncentrációkat eredményező dózisokkal kezelt *Cynomolgus* majmokban 20 magzat/újszülött közül 3-ban fejlődési rendellenességeket figyeltek meg. Egy magzatnál agyhiány, egyoldali szemhiány és a nyelv másodlagos megnagyobbodása, egy másik magzatnál kisszeműség (microphthalmia), egy harmadik magzatnál pedig szápadhasadék volt megfigyelhető.

Emtricitabin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Tenofovir-dizoproxil

A nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a tenofovir-dizoproxil nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányokkal, kutyaikkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei – amelyeket klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak – azt mutatják, hogy a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszulfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és a

BMD csökkenése (patkányoknál és kutyáknál) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett; a csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegknél észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyultak egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében nagyon magas dózisoknál. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulaknál végzett reprodukciós vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette a kölykök életképességi mutatóját és születési súlyát.

Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja

Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok szerint a két vegyület kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Hidroxi-propil-cellulóz
Nátrium-lauril-szulfát
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Talkum

Filmbevonat

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Talkum
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Az első felbontást követő felhasználhatósági időtartam 30 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági csavaros kupakkal és hőkezelt záróelemmel (alumínium fóliával) ellátott tartály.

A tartály 30 db filmtablettát és nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz (tasakban).

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály valamint 90 filmtabletta (3 db, egyenként 30 filmtablettát tartalmazó tartály), kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A tartályok a gyermekbiztonsági zárákupak lenyomásával és az óramutató járásával ellenkező irányban történő elfordításával nyithatók.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. július 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. május 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések **(Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLYCÍMKE ÉS KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta
efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenzt, 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilnak megfelelő tenofovir-dizoproxil-foszfátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta.

30 filmtabletta

30 tabletta.

90 filmtabletta (3 db, egyenként 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az első felbontás után 30 napig használható fel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Felbontás dátuma: [csak a külső csomagoláson]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1210/001 30 filmtabletta

EU/1/17/1210/002 90 (3x30) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC [csak a külső csomagoláson]

SN [csak a külső csomagoláson]

NN [csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg filmtabletta
efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva három hatóanyagot tartalmaz, melyek a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgálnak:

- Az efavirenz egy nem nukleozid reverz transzkriptáz-gátló (NNRTI)
- Az emtricitabin nukleozid reverz transzkriptáz-gátló (NRTI)
- A tenofovir nukleotid reverz transzkriptáz-gátló (NtRTI)

Mindhárom hatóanyag általánosan antiretrovirális gyógyszerként ismert, melyek akadályozzák egy enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, mely elengedhetetlen a vírus reprodukciójában.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva a humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer olyan, 18. életévüket már betöltött felnőttek részére, akiket előzőleg már egyéb, retrovírus elleni gyógyszerekkel kezeltek, és HIV-1-fertőzésük legalább három hónapon át kielégítően volt kezelve. A betegek előzetes HIV-kezelése nem lehet sikertelen.

2. Tudnivalók az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése előtt

Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t

- **ha allergiás** az efavirenzre, emtricitabinra, tenofovirra, tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **ha súlyos májbetegségben szenved.**
- **ha olyan szívbetegsége van, mint pl. egy kóros elektromos jel, amelyet „QT-idő-megnyúlásnak” neveznek, és ami miatt magas a kockázata annak, hogy Önnél súlyos szívritmuszavar (Torsade de Pointes) következik be.**
- ha bármely családtagja (szülője, nagyszülője, testvére) hirtelen halt meg szívprobléma miatt vagy veleszületett szívbetegségben szenvedett.

- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta, hogy magas vagy alacsony az elektrolitszintje, például kálium- vagy magnéziumszintje a vérben.
- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét **szedi** (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva” című részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (szénanátha vagy egyéb allergiák kezelésére szolgálnak);
 - **bepriidil** (szívbetegség kezelésére szolgál);
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére szolgál);
 - **elbaszvir/grazoprevir** (hepatitisz C kezelésére szolgál);
 - **anyarozs-alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, és metil-ergonovin; migrén és cluster típusú fejfájás kezelésére szolgálnak);
 - **midazolám vagy triazolám** (alvászavarok esetén használatos);
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális betegségek kezelésére szolgálnak);
 - **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*; depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövénykészítmény);
 - **vorikonazol** (gombás fertőzések kezelésére szolgál);
 - **flekainid, metoprolol** (szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazzák);
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol);
 - **triazol gombaellenes szerek;**
 - **bizonyos maláriaellenes gyógyszerek;**
 - **metadon** (opiátfüggőség kezelésére használatos).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi. Ezen gyógyszerek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő együttes szedése súlyos vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, illetve megakadályozhatja, hogy e gyógyszerek megfelelően kifejthessék hatásukat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzéstől, és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése mellett Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése alatt orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát:**
 - **ha olyan gyógyszereket szed,** melyek efavirenzt, emtricitabint, tenofovir-disoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t nem szabad együttesen szedni ilyen gyógyszerekkel.
 - **ha vesebetegségben szenved, vagy korábban szenvedett,** illetve ha a vizsgálatok veserendellenességre utalnak. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegség esetén nem ajánlott.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hatással lehet a veseműködésére. Mielőtt a kezelést elkezdené, kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének ellenőrzése céljából. Kezelőorvosa a kezelés során is vérvizsgálatokat végeztethet veseműködésének ellenőrzése céljából.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t általában nem szedik olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek a vesét károsíthatják (lásd az Egyéb gyógyszerek és az

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva című részt). Ha ez elkerülhetetlen, kezelőorvosa hetente egyszer meg fogja vizsgálni az Ön veseműködését.

- **ha olyan szívbetegsége van, mint pl. egy kóros elektromos jel, amelyet „QT- idő megnyúlásnak” neveznek.**
 - **ha kórtörténetében mentális eredetű megbetegedés szerepel,** beleértve a depressziót, illetve kábítószerrel vagy alkohollal történő visszaélést. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha lehangoltnak érzi magát, öngyilkosságra vonatkozó gondolatai vagy furcsa gondolatai támadnak (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások).
 - **ha kórtörténetében görcsroham szerepel,** vagy ha epilepsziás görcsroham elleni, pl.: karbamazepin-, fenobarbitál- és fenitoin-kezelésben részesül. Amennyiben a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosának szüksége lehet rá, hogy a görcsroham elleni gyógyszer szintjét ellenőrizze a vérében és megbizonyosodjon róla, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése ezt nem befolyásolja. Kezelőorvosa másik görcsroham elleni gyógyszert is felírhat Önnek.
 - **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben – beleértve a krónikus aktív hepatitiszt – szenvedett.** Kombinált retrovírus elleni szerekkel kezelt májbetegség esetén – beleértve a krónikus hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött betegeket – nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a májműködésének alapos ellenőrzésére, vagy másik gyógyszert írhat fel. **Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t, ha súlyos májbetegségben szenved** (lásd fent, 2. pont, Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t).
- Ha Ön hepatitisz B-vel fertőzött, kezelőorvosa alaposan mérlegeli, hogy melyik az Ön számára legmegfelelőbb kezelés. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hatóanyagai közül kettő, a tenofovir-disoproxil és az emtricitabin bizonyos aktivitást mutatnak a hepatitisz B-vírussal szemben, jóllehet, az emtricitabin nem elfogadott szer a hepatitisz B-vírusfertőzés kezelésére. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő kezelést abbahagyva a hepatitisz tünetei rosszabbodhatnak. Kezelőorvosa ekkor rendszeres időközönként vérvizsgálatokat kérhet az Ön májműködésének ellenőrzésére (lásd 3. pont, Ha idő előtt abbahagyja az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését).
- Függetlenül attól, hogy Önnek volt-e már májbetegsége, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatot írhat elő májműködésének ellenőrzése érdekében.
 - **ha már elmúlt 65 éves.** Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-kombinációt-t nem elegendő számú 65 évesnél idősebb betegen vizsgálták. Ha Ön már elmúlt 65 éves, és felírták Önnek az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t, akkor állapotát kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni.
- **Miután elkezdte szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t, figyeljen:**
 - **a szédülés, alvászavarok, álmoság, koncentrációs zavarok vagy rendellenes álmok jeleire.** E mellékhatások a kezelés 1-2. napján kezdődhetnek és általában az első 2-4. hét után elmúlnak.
 - **bármilyen bőrkiütés jeleire.** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bőrkiütéseket okozhat. Ha súlyos, hólyagképződéssel vagy lázzal együtt járó bőrkiütés jeleit tapasztalja, azonnal hagyja abba az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését, és tájékoztassa kezelőorvosát. Ha Önnél más NNRTI szedése közben

kiütés lépett fel, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés során nagyobb eséllyel tapasztal majd bőrkiütést.

- **bármilyen gyulladás vagy fertőzés jeleire.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében opportunisták fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az opportunisták fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezeken és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

- **csontrendszeri problémák** (amelyek tartósan fennálló vagy erősödő csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) előfordulhatnak még a vesecsatornák sejtjeinek károsodása miatt (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel, vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteázinhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxillal kezelték.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú állapotára és a csonttörés jövőbeli kockázatára gyakorolt hatásai felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegeknél bizonytalanok.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő HIV-fertőzött felnőtt betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett osteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a nagy testtömegindex. Az osteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, közölje orvosával.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha csontritkulásban szenved, ha a kórtörténetében csonttörés szerepel, illetve a csontokat érintő bármilyen panasz esetén.

Gyermekek és serdülők

- **Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem adható gyermekeknek és 18 éves kor alatti serdülőknek.** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazását gyermek-, illetve serdülőkorban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t tilos együtt szedni bizonyos gyógyszerekkel, ezek felsorolását lásd a 2. pont elején a Ne szedje az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t című részben. E gyógyszerek közé néhány általánosan alkalmazott gyógyszer és gyógynövénykészítmény (pl.: orbáncfű) tartozik, melyek súlyos kölcsönhatásokat okozhatnak.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ezen kívül nem szedhető együtt olyan gyógyszerekkel, melyek bármelyike efavirenzt (kivéve, ha az orvosa azt ajánlotta), emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, melyek káros hatással lehetnek a veséjére. Ezek például az alábbiak:

- aminoglikozidok, vankomicin (bakteriális fertőzés ellen);
- foszkarnet, ganciklovir, cidofovir (vírusos fertőzés ellen);
- amfotericin B, pentamidin (gombás fertőzés ellen);
- interleukin-2 (rák kezelésére);
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére).

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint pl.: a ginkgo biloba kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **Didanozint tartalmazó gyógyszerek (HIV-fertőzésre):** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és más, didanozint tartalmazó antivirális gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű volt – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e tenofovir és didanozin kombinációjával.
- **Egyéb, HIV-fertőzés kezelésére szedett gyógyszerek:** Az alábbi proteázgátlók: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir vagy ritonavirral kombinált atazanavir vagy szakvinavir. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy más gyógyszert írjon fel Önnek, illetve módosítsa a proteázgátló adagolását. Azt is jelezze kezelőorvosának, ha maravirokot szed.
- **A hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** elbaszvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, szofoszbuvir/velpatasvir, szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **A vérszint csökkentésére használt gyógyszerek (ún. sztatinok):** Atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva csökkentheti a sztatinok szintjét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterinszintjét és szükség esetén fontolóra veszi a sztatin adagolásának módosítását.
- **Görcsroham/görcs kezelésére szedett gyógyszerek (antikonvulzánsok):** Karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva csökkentheti a görcsroham elleni gyógyszerek szintjét a vérben. A karbamazepin csökkentheti az efavirenz – az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik összetevője – szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta, görcsroham elleni gyógyszert írjon fel Önnek.
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium complexet – kezelésére alkalmazott gyógyszerek: Klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagolás módosítását, illetve másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy további efavirenz-adagot írjon fel Önnek a HIV-fertőzés kezelésére.
- **Gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Itrakonazol vagy pozakonazol. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva csökkentheti az itraconazol vagy pozakonazol szintjét a vérben. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gombaellenes szert írjon fel Önnek.

- **Malária kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** Atovakon/proguanil vagy artemeter/lumefantrin. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva csökkentheti a vérben az atovakon/proguanil vagy artemeter/lumefantrin mennyiségét.
- **Hormonális fogamzásgátló, mint a fogamzásgátló tabletták, fogamzásgátló injekció (például Depo-Provera), vagy fogamzásgátló implantátum (például Implanon):** Ezen kívül alkalmaznia kell a mechanikus fogamzásgátlás valamely megbízható módját is (lásd Terhesség és szoptatás). Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Előfordult, hogy fogamzásgátló implantátumot használó nők teherbe estek az efavirenz, vagyis az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik komponensének szedése közben, azt azonban nem bizonyították, hogy az efavirenz-kezelés okozta a fogamzásgátló hatástalanságát.
- **Szertralin:** A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a szertralin adagolását.
- **Bupropion,** a depresszió kezelésére alkalmazott vagy a dohányzásról való leszokásban segítő gyógyszer, mivel kezelőorvosának esetleg módosítania kell az Ön bupropion dózisát.
- **Diltiazem vagy hasonló (úgynevezett kalciumcsatorna-blokkoló) gyógyszerek:** Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének megkezdésekor előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a kalciumcsatorna-blokkoló adagolását.
- **Transzplantált szerv kilökődésének megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (úgynevezett immunszuppresszánsok),** mint a ciklosporin, sirolimusz vagy a takrolimusz. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének megkezdésekor vagy befejezésekor kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja kísérni az immunszuppresszáns plazmaszintjét, és szükségesnek ítélheti a dózis módosítását.
- **Warfarin vagy acenokumarol** (vérárváztató, a vérrögök képződését megakadályozó gyógyszer): Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön warfarin vagy acenokumarol dózisát.
- **Ginkgo biloba kivonat** (egy gyógynövénykészítmény).
- **Metamizol,** fájdalom és láz kezelésére szolgáló gyógyszer.
- **Prazikvantel,** bizonyos parazitafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nők esetében az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés ideje alatt és az ezt követő 12 hét során el kell kerülni a teherbeesést. Orvosa terhességi teszt elvégzésére kérheti fel Önt, hogy megbizonyosodjon róla: az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének megkezdésekor Ön nem volt terhes.

Ha Ön fogamzóképes nő, az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének ideje alatt megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) kell alkalmaznia más fogamzásgátlók alkalmazása mellett, ide értve a szájon át szedhető (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlást (például implantátumok, injekciók) is. Az efavirenz – az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik hatóanyaga – a kezelés abbahagyása után is kimutatható egy ideig a vérben. Ezért az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének abbahagyását követő 12 héten át továbbra is a fentieknek megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van.

A terhesség alatt efavirennel kezelt állatok magzataiban és nők újszülöttjeinél súlyos fejlődési rendellenességeket figyeltek meg.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhessége ideje alatt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Ne szoptasson az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-val történő kezelés ideje alatt. Mind a HIV, mind az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hatóanyagai átjuthatnak az anyatejbe és súlyosan károsíthatják gyermeke egészségét.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szédülést, a koncentrálóképeség romlását és álmoságot okozhat. Ha ilyen tüneteket tapasztal, tilos gépjárművet vezetni és gépekkel munkát végezni.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg orvosát, vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

Napi egy tableta, szájon át szedve. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t éhgyomorra (az „éhgyomor” szokásos meghatározása: étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával) ajánlott bevenni, lehetőleg lefekvés előtt. Így egyes mellékhatások (például szédülés, álmoság) kevésbé zavaróak lehetnek. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t egészben, vízzel kell lenyelni.

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t minden nap kell szedni.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik hatóanyagának szedését abba kell hagynia, Ön efavirent, emtricitabint és/vagy tenofovir-disoproxilt kaphat külön-külön illetve a HIV-fertőzés kezelésére szedett egyéb gyógyszerekkel együtt.

A gyermekbiztonsági zárókupak eltávolítása

A tartályokat a gyermekbiztonsági zárókupak lenyomásával és az óramutató járásával ellenkező irányban történő elfordításával nyissa ki.

Ha az előírtnál több Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t vett be

Ha véletlenül túl sok Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablettát vett be, akkor nagyobb lehet annak a kockázata, hogy a gyógyszer mellékhatásai fellépjenek Önnél (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások). Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Vigye magával a gyógyszer tartályát, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva adagot sem.

Amennyiben mégis kihagyott egy adag Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t, de a megszokott időpont óta még nem telt el 12 óra, vegye be minél hamarabb; a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be.

Amennyiben már közeledik a következő adag bevitelének ideje (kevesebb, mint 12 óra van hátra addig), ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Amennyiben (az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bevitelét követő 1 órán belül) hányt, vegyen be egy másik tablettát. Ne várja meg, míg eljön a következő adag bevitelének ideje. Ha az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bevétele után több mint 1 órával hányt, nem szükséges másik tablettát bevennie.

Ha idő előtt abbahagyja az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését Ne hagyja abba az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését anélkül, hogy ezt megbeszélte volna orvosával. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kezelés megszakítása jelentősen befolyásolhatja az Ön jövőbeli kezelésre adott válaszát. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének abbahagyása után forduljon kezelőorvosához, mielőtt újból elkezdené szedni az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablettákat. Ha problémái vannak, vagy ha a dózis módosítására van szüksége, kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hatóanyagait külön-külön írja fel Önnek.

Amikor Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat orvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését akár csak rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B-fertőzése is van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelést anélkül, hogy először ne beszélne kezelőorvosával. Egyes betegek esetében a vérvizsgálatok vagy a tünetek arra utalnak, hogy májgyulladásuk súlyosbodott az emtricitabinnal vagy tenofovir-disoproxillal (az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva három hatóanyaga közül kettővel) történő kezelés megszakítását követően. Amennyiben az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés felfüggesztésre került, orvosa javasolhatja a hepatitisz B-terápia folytatását. Májműködésének ellenőrzése céljából a kezelés befejezése után 4 hónapig szükség lehet vérvizsgálatokra. Az előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő betegek egy részénél a terápia felfüggesztése nem javasolt, mivel ez a hepatitisz romlásához vezethet, ami akár életveszélyes is lehet.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlel, főként, ha ezek a tünetek a hepatitisz B-fertőzés tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal értesítse kezelőorvosát

- **Tejsavas acidózis** (túl sok tejsav a vérben), ami egy **ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de súlyos mellékhatás, ami életveszélyessé is válhat. Az alábbi mellékhatások lehetnek a tejsavas acidózis jelei:
 - mély és gyors légzés;
 - álmoság;
 - émelygés (hányinger), hányás és hasi fájdalom.

Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa lehet, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Egyéb lehetséges súlyos mellékhatások

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció (túlérzékenység), mely súlyos bőrreakciókat okozhat (Stevens-Johnson szindróma, eritéma multiforme, lásd 2. pont);
- az arc, ajak, nyelv és/vagy torok duzzanata;
- indulatos viselkedés, öngyilkossági gondolatok, furcsa gondolatok, üldözési mánia, a józan gondolkodás képességének elvesztése, hangulatváltozások, nem létező dolgok látása vagy hallása (hallucinációk), öngyilkossági kísérlet, személyiségváltozás (pszichózis), katatónia (olyan állapot, amelyben a beteg egy ideig mozdulatlan és szótlan);
- a hasnyálmirigy gyulladása okozta hasi fájdalom;
- feledékenység, zavartság, görcsök (görcsroham), összefüggéstelen beszéd, reszketés (remegés);
- a máj gyulladása okozta beszárgult bőr vagy szemek, viszketés vagy hasi fájdalom;
- a vesecsatornácskák károsodása.

Pszichiátriai mellékhatások a fent felsoroltakon túl: érzékszálódás (tévhit), neurózis. Néhány beteg öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pszichiátriai betegség szerepel. Minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli magán.

A májat érintő mellékhatások: Amennyiben Ön hepatitisz B-vírussal is fertőzött, a terápia abbahagyását követően a hepatitisz rosszabbodását tapasztalhatja (lásd 3. pont).

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- májelégtelenség, ami néhány esetben halálhoz vezethet, vagy májátültetést tehet szükségessé; legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már eleve májbetegek voltak, de bejelentések érkeztek néhány olyan esetről is, amikor az érintetteknek addig nem volt májbetegségük;
- vesegyulladás, nagy mennyiségű vizelet ürítése és szomjúság;
- veseprobléma (így veseelégtelenség) által okozott hátfájás. Kezelőorvosa vérvizsgálatot kérhet, hogy ellenőrizze, a veséi megfelelően működnek-e;
- csontlágylás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), ami a vesecsatornácskák károsodásának következménye lehet;
- zsírmáj.

Ha úgy gondolja, hogy ezen súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezett Önnél, beszéljen kezelőorvosával.

A leggyakoribb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés, fejfájás, hasmenés, hányinger, hányás;
- kiütések (mint például vörös foltok, amelyek időnként felhólyagosodhatnak, és a bőr megduzzad), amelyek allergiás reakcióknak felelhetnek meg;
- gyengeségérzés.

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- a vér foszfátszintjének csökkenése;
- vér kreatin-kináz szintjének emelkedése, ami izomfájdalomhoz és gyengeséghez vezethet.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók;
- koordinációs és egyensúlyzavarok;
- nyugtalanság vagy levertség érzése;
- alvászavarok, szokatlan álmok, koncentrációs nehézség, álmoság;
- fájdalom, hasi fájdalom;
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, szélgörcs;
- étvágycsökkenés;
- fáradtság;
- viszketés
- bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása, melyek gyakran a kézen és a talpon kezdődnek;
- csonttömegvesztés.

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a fertőzésekre);
- máj- és hasnyálmirigy-problémák;
- emelkedett zsírsavak (triglicerid), epefesték- vagy cukorszint a vérben.

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az izom leépülése, izomfájdalom vagy gyengeség;
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám);
- forgó jellegű szédülés (vertigó), fülzúgás, fülcsengés vagy más, nem múló zaj hallása;
- homályos látás;
- hidegrázás;
- a mell megnagyobbodása férfiaknál;
- csökkent nemi vágy;
- kipirulás;
- szájszárazság;
- étvágyfokozódás.

Vizsgálatokkal kimutatható lehet még:

- a vér káliumszintjének csökkenése;
- a vér kreatininszintjének növekedése;
- fehérjék jelenléte a vizeletben;
- a vér koleszterinszintjének növekedése.

Az izom leépülése, csontlágylás (amit csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), izomfájdalom, izomgyengeség és a vér kálium- vagy foszfátszintjének csökkenése fordulhat elő, a vesecsatornák sejtjeinek károsodása következtében.

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a napfényre adott reakció által okozott, viszkető bőrkiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az első felbontás után 30 napig használható fel. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- A készítmény hatóanyagai az efavirenz, az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil. 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxilnak megfelelő tenofovir-dizoproxil-foszfát filmtablettánként.
- A tableta egyéb összetevői: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropil-cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, talkum.
- Filmbevonat egyéb összetevői: polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)

Milyen az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmtabletta rózsaszínű, ovális alakú, mindkét oldalán domború film bevonatú tableta. Az Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 30 db tablettát (és a tabletták védelme miatt a tartályban tartandó nedvességmegkötő szilikagél tasakot) tartalmazó tartályban kapható. A szilikagél nedvességmegkötőt különálló tasakban található, melyet nem szabad lenyelni.

Az alábbi kiszerelések kaphatók:

1 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály, valamint 90 filmtabletta (3 db, egyenként 30 filmtablettát tartalmazó tartály), kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

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

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu/> található.