

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzo (*Efavirenzum*), 200 mg emtricitabino (*Emtricitabinum*) ir tenofoviro dizoproksilio fosfato, atitinkančio 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*Tenofovirum disoproxilum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rausva, ovali, abipus išgaubta, plėvele dengta maždaug 20 mm x 10,7 mm dydžio tabletė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva yra fiksuotos dozės efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys. Jis skiriamas pirmojo žmogaus imunodeficito viruso (toliau – ŽIV-1) infekcijai gydyti 18 metų amžiaus ir vyresniems suaugusiesiems, kuriems palaikomas virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR kiekis mažesnis kaip 50 kopijų/ml) taikant antiretrovirusinį gydymą dabartiniu deriniu ilgiau kaip tris mėnesius. Pacientai negali būti patyrę nė vieno nepakankamo virusologinio atsako į ankstesnį gydymą bet kokiais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais bei būtina žinoti, kad prieš pradėdant taikyti pirmąjį antiretrovirusinio gydymo režimą pacientai neturi viruso padermių, kurios yra įgijusios mutacijų, suteikiančių reikšmingą atsparumą bet kuriai iš trijų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva veikliųjų medžiagų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio naudos įrodymas visų pirma yra paremtas 48 savaičių trukmės klinikinio tyrimo, kuriame pacientams gydymas buvo pakeistas gydymu efavirenu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu, kai taikant ankstesnį sudėtinį antiretrovirusinį gydymą jiems buvo pastovus virusologinis slopinimas (žr. 5.1 skyrių), duomenimis. Klinikinių tyrimų, kuriuose efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinys būtų taikytas anksčiau negydytiems arba stipriai gydytiems pacientams, duomenų kol kas nėra.

Duomenų, pagrindžiančių efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio ir kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų derinį, nėra.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dozė yra viena tabletė, kuri vartojama per burną vieną kartą per parą.

Jei pacientas praleidžia Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dozę, ir dar nepaėjo 12 valandų nuo to laiko, reikia išgerti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kuo greičiau ir toliau vartoti pagal įprastą dozavimo tvarkaraštį. Jei pacientas praleidžia

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dozę ir praėjo jau daugiau kaip 12 valandų ir jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima, reikia toliau gerti kitą dozę, kaip buvo nustatyta.

Jeigu per 1 valandą nuo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimo pacientas vemia, reikia suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu pacientas vemia praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimo, antros dozės vartoti nereikia.

Rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti nevalgius, nes maistas gali padidinti efavirenzės ekspoziciją, todėl gali padidėti nepageidaujamų reakcijų dažnumas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Norint dėl nepageidaujamo poveikio nervų sistemai pagerinti efavirenzės toleravimą, rekomenduojama dozę pavartoti einant gulti (žr. 4.8 skyrių).

Tikėtina, kad pavartojus efavirenzės/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinį tuščiu skrandžiu, tenofoviro ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė, palyginti su vienos iš sudėtinių dalių tenofoviro dizoproksilio, pavartoto kartu su maistu, rodikliais (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie farmakokinetinės ekspozicijos sumažėjimo klinikinę reikšmę nėra. Galima tikėtis, kad pacientams, kuriems taikomas virusologinis slopinimas, šio sumažėjimo klinikinė svarba bus ribota (žr. 5.1 skyrių).

Tokiam atvejui, kai reikia nutraukti gydymą viena iš Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra atskiri efavirenzės, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vaistiniai preparatai. Žiūrėkite šių vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santraukas.

Jei gydymas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nutraukiamas, reikia turėti omenyje ilgą efavirenzės pusinės eliminacijos laikotarpį (žr. 5.2 skyrių) ir ilgus emtricitabino ir tenofoviro viduląstelinis pusinės eliminacijos laikotarpius. Kadangi šie parametrai kiekvienam pacientui gali būti skirtingi ir yra nuogastavimų dėl atsparumo išsivystymo, reikia atsižvelgti į ŽIV infekcijos gydymo gaires, kartu nepamirštant ir gydymo nutraukimo priežasties.

Dozės koregavimas

Jeigu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skiriamas kartu su rifampicinu 50 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, reiktų apsvastyti, ar tikslinga papildomai skirti 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenzės (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) < 50 ml/min). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vartojimo intervalą, o to negalima padaryti skiriant sudėtinę tabletę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi efavirenzės/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika netirta. Pacientai, sergantys lengva kepenų liga (A klasė pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją), gali būti gydomi normalia rekomenduojama efavirenzės/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio doze (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus reikia rūpestingai stebėti, ar nepasireišk nepageidaujamų reakcijų, ypač su efavirenzės susijusių nervų sistemos simptomų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Jeigu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimas nutraukiamas pacientams, infekuotiems kartu ŽIV ir HBV, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda hepatito paūmėjimo įrodymų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tabletę reikia nuryti nesmulkintą, užgeriant vandeniu vieną kartą per parą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal CPT) (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ir metilergonovinu). Konkurencija su efavirenu dėl citochromo P450 (CYP) 3A4 galėtų baigtis metabolizmo slopinimu ir sudaryti sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų galimybę (pavyzdžiui, širdies aritmijų, pailgėjusios sedacijos ar kvėpavimo slopinimo) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su elbasviru/grazopreviru dėl numatomo reikšmingo elbasviro ir grazopreviro koncentracijos plazmoje sumažėjimo. Šis poveikis pasireiškia dėl CYP3A4 arba P-gp indukcijos efavirenu, dėl to gali išnykti elbasviro/grazopreviro gydomasis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vorikonazolu. Efavirenas reikšmingai sumažina vorikonazolo koncentraciją plazmoje, tuo tarpu vorikonazolas reikšmingai padidina efavirenzo koncentraciją plazmoje. Kadangi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavirenzo dozė negali būti pakeista. (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su augaliniais preparatais, kuriuose yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), nes yra rizika, kad sumažės efavirenzo koncentracija plazmoje ir klinikinis poveikis bus silpnesnis (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams:

- kurių šeimos anamnezėje užfiksuota staigi mirtis ar įgimtas pailgėjęs QTc intervalas elektrokardiogramoje, arba kuriems yra bet kuri kita klinikinė būklė, dėl kurios pailgėja QTc intervalas;
- kurių anamnezėje užfiksuota simptominė širdies aritmija, arba kuriems yra kliniškai reikšminga bradikardija arba stazinis širdies nepakankamumas esant sumažėjusiai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai;
- kurių elektrolitų pusiausvyrą sunkiai sutrikusi (pvz., yra hipokalemija arba hipomagnezemia).

Pacientams, vartojantiems QTc intervalą ilginančių (aritmijas skatinančių) vaistinių preparatų. Tai yra:

- IA ir III grupių vaistiniai preparatai nuo aritmijos;
- neuroleptikai ir antidepresantai;
- tam tikri antibiotikai, įskaitant kai kuriuos makrolidus, fluorochinolonus, imidazolų ir triazolų grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus;
- tam tikri sedacijos nesukeliantys antihistamininiai vaistiniai preparatai (terfenadinas, astemizolas);
- cisapridas;
- flekainidas;
- kai kurie vaistiniai preparatai nuo maliarijos;

- metadonas (žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kadangi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva yra fiksuotas derinys, todėl negali būti skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tokių pačių veikliųjų medžiagų: emtricitabino arba tenofoviro dizoproksilio.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra efavirenzo, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva neturi būti skiriamas kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartoti efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilį ir sofosbuvirą/velpatasvirą ar sofosbuvirą/velpatasvirą/voksilaprevirą nerekomenduojama, nes numatoma, kad velpatasviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti vartojant kartu su efavirensu ir dėl to gali sumažėti terapinis sofosbuviro/velpatasviro ar sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Nėra duomenų apie efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio vartojimo derinyje su kitais antiretrovirusiniais preparatais saugumą ir veiksmingumą.

Vartoti kartu su ginkmedžių lapų (*Ginkgo biloba*) ekstraktais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Proteazių inhibitoriais pagrįsto antiretrovirusinio gydymo režimo pakeitimas

Turimi duomenys rodo, kad vietoj proteazių inhibitoriais pagrįsto antiretrovirusinio gydymo pradėjus gydymą efavirensu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu, gali susilpnėti pacientų atsakas į gydymą (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo virusų kiekio organizme padidėjimo ir, kadangi efavirenzo saugumo pobūdis yra kitoks negu proteazių inhibitorių, dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Oportunistinės infekcijos

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio ar bet kurį kitą antiretrovirusinį vaistinį preparatą vartojantiems pacientams ir toliau gali vystytis oportunistinės infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos, todėl jie turi būti ir toliau atidžiai kliniškai stebimi gydytojų, turinčių su ŽIV infekcija susijusių ligų gydymo patirties.

Maisto poveikis

Vartojant efavirenzą/emtricitabiną/tenofoviro dizoproksilį su maistu, gali padidėti efavirenzo ekspozicija (žr. 5.2 skyrių), dėl to gali padidėti nepageidaujamų reakcijų dažnis (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti nevalgius, geriausia prieš miegą.

Kepenų liga

Pacientams, turintiems reikšmingų gretutinių kepenų sutrikimų, efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika, saugumas ir veiksmingumas nenustatyti (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

Zentiva skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių), o pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas - nerekomenduojama. Kadangi efavirenzą daugiausia metabolizuoja CYP sistema, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva reikia skirti atsargiai. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda efavirenzo sukeltų nepageidaujamų reakcijų, ypač nervų sistemos. Jų kepenų ligos įvertinimui būtina periodiškai atlikti laboratorinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, kombinuoto antiretrovirusinio gydymo (KARG) metu dažniau būna kepenų funkcijos pokyčių, todėl jų būklę reikia stebėti laikantis įprastinės tvarkos. Jeigu kepenų ligos eiga blogėja arba transaminazių kiekis kraujyje nuolat daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, reikia palyginti tolesnio gydymo efavirenu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu naudą ir galimą reikšmingo toksinio poveikio kepenims riziką. Būtina apsvarstyti, ar šiems pacientams nereikia laikinai arba visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems kitais hepatotoksinais vaistinėmis preparatais, taip pat rekomenduojama stebėti kepenų fermentų koncentracijas.

Kepenų reiškiniai

Vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie kepenų nepakankamumą, pasireiškusį pacientams, kurie iki tol nesirgo kepenų liga ir neturėjo kitų nustatytų rizikos veiksnių (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti visų pacientų kepenų fermentų aktyvumą, neatsižvelgiant į tai, ar yra anksčiau buvę kepenų funkcijos sutrikimų ar kitų rizikos veiksnių, ar ne.

Pacientai, infekuoti ŽIV ir kartu hepatito B (HBV) arba C virusu (HCV)

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems KARG, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reakcijų kepenims rizika.

Gydytojai turi vadovautis galiojančiomis ŽIV gydymo gairėmis, kad pacientams, kurie yra infekuoti ir HBV, optimaliai valdytų ŽIV infekciją.

Jei kartu taikoma hepatito B ar C antivirusinė terapija, taip pat žr. atitinkamų vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santraukas.

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinę HBV infekciją netirti. Farmakodinaminiais tyrimais nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras atskirai ir kartu buvo veiklūs prieš HBV (žr. 5.1 skyrių). Ribota klinikinė patirtis rodo, kad emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis yra veiklūs prieš HBV, vartojant juos kombinuotam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui. Gydymo efavirenu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu nutraukimas pacientams, infekuotiems ŽIV ir kartu HBV, gali būti susijęs su sunkiu ūmiu hepatito paūmėjimu. ŽIV ir kartu HBV infekuotus pacientus, kuriems nutrauktas gydymas efavirenu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu, reikia atidžiai stebėti dar mažiausiai keturis mėnesius, atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Jeigu reikia, būtina užtikrinti hepatito B gydymo atnaujinimą. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams su progresavusia kepenų liga arba ciroze, kadangi hepatito paūmėjimas gydymą nutraukus gali sukelti kepenų decompensaciją.

QTc intervalo pailgėjimas

Užfiksuota QTc intervalo pailgėjimo atvejų vartojant efavirenzą (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Jeigu pacientui padidėjusi *Torsade de Pointes* rizika arba jis vartoja vaistinių preparatų, keliančių *Torsade de Pointes* riziką, reikia įvertinti galimybę vietoje Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skirti kitą vaistinį preparatą.

Psichikos simptomai

Gauta pranešimų apie efavirenu gydytiems pacientams pasireiškusias nepageidaujamas psichikos reakcijas. Pacientams, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos

reakcijų rizika yra didesnė. Sunki depresija buvo daug dažnesnė ja anksčiau sirgusiems asmenims. Be to, vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkią depresiją, mirtį dėl savižudybės, kludiesius, į psichozę panašų elgesį ir katatoniją. Pacientams reikia patarti, kad, atsiradus sunkios depresijos, psichozės požymių ar minčių apie savižudybę, nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, kad jis įvertintų, ar šie reiškiniai nėra susiję su efavirenzo vartojimu. Jeigu tai pasitvirtina, reikia spręsti, ar tolesnio gydymo rizika nėra didesnė už naudą (žr. 4.8 skyrių).

Nervų sistemos simptomai

Klinikiniuose tyimuose dalyvavusiems ir 600 mg efavirenzo per parą vartojusiems pacientams dažnas nepageidaujamas poveikis buvo galvos svaigimas, nemiga, mieguistumas, pablogėjęs dėmesingumas, nenormalūs sapnai ir kiti. Be to, galvos svaigimas pastebėtas emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio klinikiniuose tyimuose. Emtricitabino klinikiniuose tyimuose buvo pastebėtas galvos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Su efavirenu susiję nervų sistemos sutrikimo požymiai dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 1–2 gydymo paras ir paprastai išnyksta po pirmųjų 2–4 savaičių. Pacientus būtina įspėti, kad atsiradę šie dažni simptomai toliau gydantis turėtų išnykti, jie nesusiję su vėliau prasidedančiais retesniais psichikos simptomais.

Traukuliai

Efavirenzą vartojusiems pacientams pasireiškė traukulių, paprastai tiems, kuriems jų jau yra buvę. Pacientams, kurie kartu vartoja daugiausia kepenyse metabolizuojamus prieštraukulinius vaistinius preparatus, tokius kaip fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis, gali tėti periodiškai tirti vaistinių preparatų koncentraciją kraujo plazmoje. Vaistinių preparatų sąveikos tyrime karbamazepino koncentracija kraujo plazmoje sumažėjo kai karbamazepinas buvo skiriamas kartu su efavirenu (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra buvę traukulių, vaistinį preparatą būtina skirti atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min), Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skirti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozę, o to negalima padaryti skiriant sudėtinę tabletę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Reikia vengti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti kartu su arba netrukus po nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimo. Jeigu efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio ir nefrotoksinių vaistinių preparatų (pvz., aminoglikozidų, amfotericino B, foskarneto, gancikloviro, pentamidino, vankomicino, cidofoviro, interleukino-2) vartojimas kartu yra neišvengiamas, būtina kas savaitę stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, nustatyta ūminio inkstų nepakankamumo atvejų. Jei Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Vartojant tenofoviro dizoproksilį klinikinėje praktikoje pastebėta inkstų nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo, kreatinino kiekio padidėjimo, hipofosfatemijos ir proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva rekomenduojama visiems pacientams apskaičiuoti kreatinino klirensą, o pacientams, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) rekomenduojama tirti po dviejų–keturių gydymo savaičių, po trijų gydymo mėnesių ir paskui kas tris–šešis mėnesius. Pacientams, kuriems yra buvę inkstų funkcijos sutrikimų, arba pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika, reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) arba kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min bet kuriam pacientui, vartojančiam Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, per vieną savaitę reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Kadangi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva yra sudėtinis vaistinis preparatas ir atskiros sudedamosios veikliosios medžiagos dozavimo intervalų pakeisti neįmanoma, gydymą būtina laikinai nutraukti pacientams, kuriems patvirtintas kreatinino klirensas yra < 50 ml/min arba serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Apsvarstyti gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nutraukimo galimybę taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis. Tiems atvejams, kai reikia nutraukti gydymą viena iš Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamųjų dalių arba kai reikia keisti dozę, yra tiekiami atskiri efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vaistiniai preparatai.

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatinio ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais prisidėti prie kaulų lūžių, gali būti susiję su tenofoviro dizoproksilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko iki 144 savaičių, skiriant tenofovirą dizoproksilį ŽIV arba HBV infekuotiems pacientams, stebėtas kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas. Šis KMT sumažėjimas paprastai pagerėjo, nutraukus gydymą.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviro dizoproksiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporoze sergantiems arba kaulų lūžių patyrusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

Jeigu įtariama arba nustatoma kaulų pokyčių, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Odos reakcijos

Pastebėtas lengvas arba vidutinio sunkumo išbėrimas, susijęs su atskiromis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamosiomis dalimis. Su efavirenzu susijęs išbėrimas paprastai išnykdavo toliau gydant. Vartojant tinkamus antihistamininius vaistinius preparatus ir (arba) kortikosteroidus, toleravimas gali pagerėti ir išbėrimas greičiau išnykti. Sunkus išbėrimas, susijęs su pūslėmis, odos lupimusi ar išopėjimu, pasitaikė mažiau kaip 1 % efavirenzu gydytų pacientų (žr. 4.8 skyrių). Daugiaformės eritemos ar *Stevens-Johnson* sindromo dažnumas buvo maždaug 0,1 %. Atsiradus sunkiam išbėrimui, susijusiam su pūslėmis, odos lupimusi, gleivinės pažeidimu ar karščiavimu, gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva būtina nutraukti. Patirties gydant efavirenzu pacientus, kurie nutraukė gydymą kitais antiretrovirusiniais NNATI grupės preparatais, yra nedaug. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojamas skirti pacientams, kuriems gydant NNATI išsivystė gyvybei pavojingos odos reakcijos (pvz. *Stevens-Johnson* sindromas).

Kūno masė ir metabolizmo rodikliai

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracija kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentraciją kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir (arba) po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus KARG, besimptomiai arba likę oportunistiniai ligų sukėlėjai gali sukelti uždegiminę reakciją, pasireiškiančią sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar simptomų pablogėjimu. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Reikšmingi jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis tinklainės uždegimas, išplitusios ir (arba) židininės mikobakterijų infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Visus uždegimo simptomus reikia įvertinti ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nors yra daug kaulų nekrozės etiologijos veiksnių (tarp jų kortikosteroidų, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto nuslopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gavusiems KARG. Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu pajustų sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems taptų sunku judėti.

Pacientai, turintys mutavusių ŽIV-1 padermių

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R, M184V/I ar K103N mutacijomis (žr. 4.1 ir 5.1 skyrius).

Senyvi pacientai

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims tirtas nebuvo. Senyviems pacientams dažniau gali būti sutrikusi kepenų ar inkstų funkcija, todėl gydyti senyvus pacientus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje yra efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Šių veikliųjų medžiagų sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Kadangi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva yra fiksuotas derinys, todėl negali būti skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tų pačių veikliųjų medžiagų: emtricitabino ar tenofoviro dizoproksilio. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra efavirenzo, nebent to reikėtų dozei koreguoti, pvz., su rifampicinu (žr. 4.2 skyrių). Dėl panašumų su emtricitabinu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima skirti kartu su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva neturi būti skiriama kartu su adefoviro dipivoksiliu arba vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido.

Efavirensas yra CYP3A4, CYP2B6 ir UGT1A1 *in vivo* induktorius. Kartu su efavirensu vartojant junginius, kurie yra šių fermentų substratai, gali sumažėti jų koncentracija plazmoje. Efavirensas gali būti CYP2C19 ir CYP2C9 induktorius; tačiau *in vitro* buvo pastebėta ir inhibicija, o suminis vartojimo su šių fermentų substratais poveikis neaiškus (žr. 5.2 skyrių).

Efavirenzo vartojant kartu su metamizolu, metabolizuojančių fermentų, įskaitant CYP2B6 ir CYP3A4, induktoriais, gali sumažėti efavirenzo koncentracija plazmoje ir gali sumažėti jo klininis veiksmingumas. Todėl, kai vartojama efavirenzo ir metamizolo derinio, rekomenduojama imtis atitinkamų atsargumo priemonių; prireikus, reikia stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir (arba) vaistinio preparato koncentraciją kraujyje.

Efavirenzo ekspozicija gali padidėti, kai šis vartojamas su vaistiniais preparatais (pavyzdžiui., ritonaviru) arba maistu (pavyzdžiui, greipfrutų sultimis), kurie slopina CYP3A4 arba CYP2B6 aktyvumą. Šiuos fermentus indukuojantys junginiai arba augaliniai preparatai (pavyzdžiui, ginkmedžių lapų ekstraktai arba jonažolių preparatai) gali sąlygoti efavirenzo koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Skirti kartu su jonažolių preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Skirti kartu su ginkmedžių lapų ekstraktais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP veikimu susijusios emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža.

Sąveika su kanabinoidų testu

Su kanabinoidų receptoriais efavirensas nesijungia. Atliekant kai kuriuos atrankos tyrimus, neinfekuotiems ir ŽIV infekuotiems efavirenzą vartojusiems tiriamiesiems pasitaikė tariamai teigiamų šlapimo mėginio kanabinoidams nustatyti rezultatų. Tokiais atvejais rekomenduojama atlikti patvirtinamąjį tyrimą labiau specializuotu metodu, pvz., dujų chromatografijos / masės spektrometrijos.

Draudžiami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva draudžiama skirti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ar metilergonovinu), kadangi dėl jų metabolizmo slopinimo gali pasireikšti sunkūs, gyvybei pavojingi reiškiniai (žr. 4.3 skyrių).

Elbasviras/grazopreviras

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva draudžiama skirti kartu su elbasviru / grazopreviru, nes tai gali nulemti virusologinio atsako į elbasvirą / grazoprevirą sumažėjimą (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę).

Vorikonazolas

Efavirenzą ir vorikonazolą standartinėmis dozėmis kartu skirti draudžiama. Kadangi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva yra fiksuotos dozės sudėtinis vaistinis preparatas, efavirenzo dozė negali būti pakeista, todėl vorikonazolo kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skirti negalima (žr. 4.5 skyrių ir 1 lentelę).

*Jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai*

Jonažolių arba augalinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių, kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skirti draudžiama. Jeigu kartu bus vartojama jonažolių preparatų, dėl jų sukeliamos vaistinių preparatų metabolizuojančių fermentų ir (arba) transportinių baltymų indukcijos gali sumažėti efavirenzo koncentracija plazmoje. Jeigu pacientas jau vartoja jonažolių preparatų, nutraukite jų vartojimą, patikrinkite virusų kiekį ir, jeigu įmanoma, efavirenzo koncentraciją kraujyje. Nutraukus jonažolių vartojimą, efavirenzo koncentracija gali padidėti. Indukcinis jonažolių poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites po to, kai gydymas jomis bus nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

QT intervalą pailginantys vaistiniai preparatai

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti QTc intervalo pailgėjimą ir *Torsade de Pointes*, t. y. priklausančiais IA ar III antiaritminių vaistinių preparatų grupei, neuroleptikais ir antidepresantais, tam tikrais antibiotikais (kai kuriais makrolidais, fluorochinolonais, imidazolų ir triazolų grupių priešgrybeliniais vaistiniais preparatais), tam tikrais sedacijos nesukeliantiais antihistamininiais vaistiniais preparatais (terfenadinu, astemizolu), cisapridu, flekainidu, kai kuriais vaistiniais preparatais nuo maliarijos ir metadonu (žr. 4.3 skyrių).

Nerekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Atazanaviras/ritonaviras

Parengti dozavimo rekomendacijas atazanaviro/ritonaviro deriniui su efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksiliu duomenų nepakanka, todėl kartu skirti atazanavirą/ritonavirą ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama (žr. 1 lentelę).

Didanozinas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 1 lentelę).

Sofosbuviras/velpatasviras ir sofosbuviras/velpatasviras/voksilapreviras

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir sofosbuviro/velpatasviro arba sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

Kadangi emtricitabinas ir tenofoviras daugiausia šalinami per inkstus, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skyrimas kartu su vaistiniais preparatais, bloginančiais inkstų veiklą ar konkuruojančiais dėl aktyvios sekrecijos kanalėliuose (pvz., cidofoviru) gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kartu su nefrotoksiniiais vaistiniais preparatais arba netrukus po jų vartojimo. Štai kai kurie iš jų: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Prazikvantelis

Vartoti kartu su efavirenzu nerekomenduojama dėl reikšmingo prazikvantelio koncentracijos plazmoje sumažėjimo, nes efavirensas sustiprina metabolizmą kepenyse ir kyla rizika, kad gydymas bus neveiksmingas. Jeigu reikia skirti šių vaistinių preparatų derinį, reikia apsvarstyti galimybę skirti didesnę prazikvantelio dozę.

Kita sąveika

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva arba atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) ir kitų vaistinių preparatų sąveika yra nurodyta toliau pateiktoje 1 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas – „↑“, sumažėjimas – „↓“, jeigu pokyčio nebuvo – „↔“, du kartus per parą – „b.i.d“, vieną kartą per parą – „q.d.“, kas 8 valandas – „q8h“. Jeigu yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinasis intervalas.

1 lentelė. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva arba atskirų jo sudedamųjų dalių sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
ANTIINFEKGINIAI		
ŽIV antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Atazanaviro/ritonaviro vartojimas kartu su tenofoviru padidino tenofoviro ekspoziciją. Didesnės tenofoviro koncentracijos galėtų sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, tarp jų inkstų funkcijos sutrikimus.	Atazanavirą ir ritonavirą vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama.
Atazanaviras/ritonaviras/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., visi skiriami valgio metu) Atazanaviras/ritonaviras/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., visi skiriami valgio metu)	Atazanaviras (pm): AUC: ↔* (↓ 9 % iki ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 iki ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 iki ↓ 51) Atazanaviras (dienos): AUC: ↔*/** (↓ 10 % iki ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % iki ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 iki ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Palyginus su 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro q.d. vakare be efavirenz. Šis atazanaviro C _{min} sumažėjimas gali turėti neigiamą poveikį atazanaviro veiksmingumui. ** Remiantis istoriniu palyginimu. Skirti efavirenzą kartu su atazanaviru/ritonaviru nerekomenduojama.	
Atazanaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproksil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovir disoproksilio dozėmis)
Darunaviras/ritonaviras/efavirenzas (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *mažesnės nei rekomenduojamos dozės; panašių rezultatų tikimasi vartojant rekomenduojamas dozes.	Darunaviras: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 indukcija) Efavirenzas: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 inhibicija)	Efavirenz/emtricitabino/tenofovir disoproksilio vartojant kartu su darunaviru/ritonaviru po 800/100 mg vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali būti mažesnė nei optimali. Jeigu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva reikia vartoti kartu su darunaviru/ritonaviru, reikia taikyti darunaviro/ritonaviro 600/100 mg du kartus per parą režimą. Darunaviro/ritonaviro kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva reikėtų skirti atsargiai. Žr. toliau esančią eilutę apie ritonavirą. Gali reikėti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, sergantiems sisteminėmis ar inkstų ligomis, arba pacientams, vartojantiems nefrotoksinių vaistinių preparatų.
Darunaviras/ritonaviras/tenofoviras disoproksilis (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * mažesnė nei rekomenduojama dozė	Darunaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta. Esant skirtingiems šalinimo būdams sąveikos nesitikima.	
Fosamprenaviras/ritonaviras/efavirenzas (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	
Fosamprenaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Fosamprenaviras/ritonaviras/tenofoviras disoproksilis	Sąveika netirta.	Žr. toliau esančią ritonaviro eilutę.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovro dizoproksilio dozėmis)
Indinaviras/efavirenzas (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinaviras: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 iki ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % Pastebėtas panašus indinaviro ekspozicijos sumažėjimas, kai indinaviro 1000 mg q8h buvo skiriamas su 600 mg per parą efavirenz. (CYP3A4 indukcija) Dėl efavirenz ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite toliau skyrių apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas indinaviro deriniui su efavirenz/emtricitabinu/tenofovro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Kol sumažėjusios indinaviro koncentracijos klinikinė reikšmė nenustatyta, stebėtos farmakokinetikos sąveikos dydį reikia turėti galvoje renkantis gydymo schemą, kurioje yra efavirenz (sudedamoji Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dalis) ir indinaviras.
Indinaviras/emtricitabinas (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinaviras/tenofoviras dizoproksilis (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviras/ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 iki ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 iki ↑ 66) Didesnės tenofovro koncentracijos galėtų sustiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, tarp jų inkstų sutrikimus.	Parengti dozavimo rekomendacijas lopinaviro/ritonaviro deriniui su efavirenz/emtricitabinu/tenofovro dizoproksiliu duomenų nepakanka. Lopinaviro/ritonaviro vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovro dizoproksilio dozėmis)
Lopinaviras/ritonaviro minkštosios kapsulės arba geriamasis tirpalas/efavirencas Lopinaviras/ritonaviro tabletės/efavirencas (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Reikšmingai sumažėjus lopinaviro ekspozicijai reikia koreguoti lopinaviro/ritonaviro dozę. Vartojama kartu su efavirencu ir dviem NATI, 533 mg lopinaviro ir 133 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) du kartus per parą dozė sąlygojo panašią lopinaviro koncentraciją plazmoje kaip ir 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro (minkštos kapsulės) du kartus per parą dozė be efavirencas (ankstesni duomenys). Lopinaviro koncentracija: ↓ 30 iki 40 % Lopinaviro koncentracijos: panašiai kaip ir lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą be efavirencas. Reikia koreguoti lopinaviro/ritonaviro dozę, kai jie skiriami su efavirencu. Dėl efavirencas ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite anksčiau skyrių apie ritonavirą.	
Lopinaviras/ritonaviras/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
Ritonaviras/efavirenzas (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonaviras: Ryto AUC: ↑ 18 % (↑ 6 iki ↑ 33) Vakaro AUC: ↔ Ryto C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 iki ↑ 38) Vakaro C_{max}: ↔ Ryto C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 iki ↑ 86) Vakaro C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 iki ↑ 50) Efavirenzas: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 iki ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 iki ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 iki ↑ 46) (su CYP susijusio oksidacinio metabolizmo slopinimas) Kai efavirenzas buvo vartojamas kartu su 500 mg ar 600 mg du kartus per parą ritonaviro doze, derinys nebuvo gerai toleruotas (pavyzdžiui, pasireiškė švaigulys, pykinimas, parestzija ir padidėjo kepenų fermentų kiekis). Apie efavirenz ir mažų ritonaviro dozių (100 mg, vieną arba du kartus per parą) toleravimą duomenų nepakanka.	600 mg ritonaviro dozes vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama. Kai Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojamas kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, reikia apsvarstyti su efavirenz susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnio padidėjimo dėl galimos farmakodinaminės sąveikos galimybę.
Ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Sakvinaviras/ritonaviras/efavirenzas	Sąveika netirta. Dėl efavirenz ir mažų ritonaviro dozių bei proteazių inhibitoriaus derinio skyrimo žiūrėkite anksčiau esantį skyrį apie ritonavirą.	Parengti dozavimo rekomendacijas sakvinaviro/ritonaviro deriniui su efavirenz/emtricitabinu/tenofovir o dizoproksiliu duomenų nepakanka.
Sakvinaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviro dizoproksilio skiriant kartu su ritonaviru paskatintu sakvinaviru, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta.	Sakvinavirą/ritonavirą vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama.
Sakvinaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti derinyje su sakvinaviru kaip vieninteliu proteazės inhibitoriumi nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
CCR5 antagonistai		
Maravirokas/efavirenzas (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maravirokas: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 iki ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 iki ↓ 62) Efavirenzo koncentracija nematuota, poveikio nesitikima.	Apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra maraviroko, žr. preparato charakteristikų santraukoje.
Maravirokas/tenofoviras dizoproksilis (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirokas: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviro koncentracija nematuota, poveikio nesitikima.	
Maravirokas/emtricitabina s	Sąveika netirta.	
Integrazės grandinės perkėlimo inhibitorius		
Raltegraviras/efavirenzas (400 mg viena dozė/-)	Raltegraviras: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir raltegraviro galima skirti kartu nekoreguojant dozės.
Raltegraviras/tenofoviras dizoproksilis (400 mg b.i.d./-)	Raltegraviras: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (sąveikos mechanizmas nežinomas) Tenofoviras: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegraviras/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	
NATI ir NNATI		
NATI/efavirenzas	Su efavirenzu ir NATI, išskyrus lamivudiną, zidovudiną ir tenofoviro dizoproksilį, specifiniai sąveikos tyrimai neatlikti. Kliniškai reikšminga sąveika nepasitaikė ir yra nelabai tikėtina, nes NATI metabolizuojami kitu negu efavirenzas keliu, bei netikėtina, kad jie konkuruotų dėl tų pačių metabolizmo fermentu ir šalinimo keliu.	Dėl lamivudino ir emtricitabino (Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamosios dalies) panašumo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nereikėtų vartoti kartu su lamivudinu (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
NNATI/efavirenzas	Sąveika netirta.	Kadangi dviejų NNATI skyrimo saugumas ir veiksmingumas nepasitvirtino, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama vartoti kartu su kitu NNATI.
Didanozinas/tenofoviras dizoproksilis	Kartu skiriant tenofoviro dizoproksilį ir didanoziną, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir didanozino kartu skirti nerekomenduojama. Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekio sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli ištirti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.
Didanozinas/efavirenzas	Sąveika netirta.	
Didanozinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Hepatito C antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Elbasviras, Grazopreviras + Efavirenzas	Elbasviras: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % (CYP3A4 arba P-gp indukcija - poveikis elbasvirui) Grazopreviras: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 % (CYP3A4 arba P-gp indukcija - poveikis grazoprevirui) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva draudžiama skirti kartu su elbasviru/grazopreviru, nes tai gali nulemti virusologinio atsako į elbasvirą/grazoprevirą sumažėjimą. Šis sumažėjimas pasireiškia dėl reikšmingo elbasviro/grazopreviro koncentracijos plazmoje sumažėjimo, kurį lemia CYP3A4 arba P-gp indukcija. Daugiau informacijos žr. elbasviro/grazopreviro preparato charakteristikų santraukoje.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovro dizoproksilio dozėmis)
Glecapreviras / pibrentasviras / efavirenz	<i>Numatoma:</i> Glecapreviras: ↓ Pibrentasviras: ↓	Glecaprevirą / pibrentasvirą skiriant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamąją dalimi efavirenz, glecapreviro ir pibrentasviro koncentracija plazmoje gali reikšmingai sumažėti ir dėl to gali susilpnėti terapinis poveikis. Skirti glecaprevirą / pibrentasvirą kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nerekomenduojama. Daugiau informacijos pateikiama glecapreviro / pibrentasviro skyrimo dokumentuose.
Ledipasviras/sofosbuviras (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenzas/emtricitabinas /tenofoviras dizoproksilis (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 iki ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 iki ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 iki ↑ 24) Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 iki ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 iki ↑ 197)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofovro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofovro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzio, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviru dizoproksilio dozėmis)
Sofosbuviras/ velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenzas/emtricitabin as/tenofoviras dizoproksilis (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (nuo ↑ 14 iki ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53 % (nuo ↓ 61 iki ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (nuo ↓ 57 iki ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (nuo ↓ 64 iki ↓ 48) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81 % (nuo ↑ 68 iki ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (nuo ↑ 53 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (nuo ↑ 100 iki ↑ 143)	Numatoma, kad, kartu vartojant efavirenzio/emtricitabino/tenofoviru dizoproksilio ir sofosbuviro/velpatasviro arba sofosbuviro/velpatasviro /voksilapreviro, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracija plazmoje gali sumažėti. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti kartu su sofosbuviru/velpatasviru arba sofosbuviru/velpatasviru /voksilapreviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras/velpatasviras /voksilapreviras (400 mg/100 mg/100 mg kartą per parą.) + efavirenzas/emtricitabinas /tenofoviras disoproksilas (600 mg/200 mg/245 mg kartą per parą)	Tirta tik sąveika su sofosbuviru/velpatasviru. <i>Numatoma:</i> Voksilapreviras ↓	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviru dizoproksilio dozėmis)
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + Efavirenzas/emtricitabinas /tenofoviras dizoproksilis (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 iki ↑ 16) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 iki ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir sofosbuviras gali būti vartojami kartu, nekoreguojant dozės.
Antibiotikai		
Klaritromicinas/ efavirenzas (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Klaritromicinas: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 iki ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 35) Klaritromicino 14- hidroksimetabolitas: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 iki ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 iki ↑ 69) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 iki ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46 % sveikų savanorių, vartojusių efavirenzą ir klaritromiciną, pasireiškė bėrimas.	Šių klaritromicino kiekio plazmoje pokyčių klinikinė reikšmė nežinoma. Galima apsvarstyti alternatyvas klaritromicinui (pvz., azitromicinas). Kitų makrolidų grupės antibiotikų, tokių kaip eritromicinas, vartojimas kartu su efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviru o dizoproksiliu netirtas.
Klaritromicinas/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Klaritromicinas/ tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovir disoproksilio dozėmis)
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifabutinas/efavirenzas (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutinas: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 iki ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 iki ↓ 56) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 iki ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Skiriant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, rifabutino paros dozę reikia padidinti 50 %. Kai rifabutinas skiriamas pagal 2 ar 3 kartų per savaitę režimą kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų padvigubinti rifabutino dozę. Šio dozės koregavimo klinikinis poveikis nebuvo reikiamai įvertintas. Koreguojant dozę būtina atsižvelgti į konkretaus asmens preparato toleravimą ir virusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių).
Rifabutinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Rifabutinas/tenofoviras disoproksilis	Sąveika netirta.	
Rifampicinas/efavirenzas (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenzas: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 iki ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 iki ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 iki ↓ 46) (CYP3A4 ir CYP2B6 indukcija)	Kai Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojama su rifampicinu 50 kg ar daugiau sveriantiems pacientams, papildomos 200 mg per parą (iš viso 800 mg) efavirenz dozę ekspozicija gali būti panaši į 600 mg efavirenz paros dožės be rifampicino ekspoziciją. Šios dozės korekcijos klinikinė reikšmė nebuvo pakankamai ištirta. Koreguojant dozę būtina atsižvelgti į individualų toleravimą ir virusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių). Rifampicino dozės koreguoti nerekomenduojama, kai jis skiriamas kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
Rifampicinas/tenofoviras disoproksilis (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicinas/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovro dizoproksilio dozėmis)
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Itrakonazolas/efavirenzas (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazolas: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 iki ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 iki ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 iki ↓ 58) (itrakonazolo koncentracijos sumažėjimas dėl CYP3A4 indukcijos) Hidroksiitrakonazolas: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 iki ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 iki ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 iki ↓ 60) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Kadangi itrakonazolo dozės vartojant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva koreguoti nerekomenduojama, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų rinktis alternatyvaus priešgrybelinio gydymo.
Itrakonazolas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Itrakonazolas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Pozakonazolas/efavirenzas (-/400 mg q.d.)	Pozakonazolas: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (UDP-G indukcija)	Reikėtų vengti kartu skirti pozakonazolo ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, nebent nauda pacientui yra didesnė nei rizika.
Pozakonazolas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Pozakonazolas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Vorikonazolas/efavirenzas (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazolas: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % Efavirenzas: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % (konkurencinis oksidacinio metabolizmo slopinimas) Standartinėmis dozėmis efavirenzą kartu su vorikonazolu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).	Kadangi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva yra fiksuotos dozės vaistinis preparatas, efavirenz dozės negalima pakeisti, todėl vorikonazolą kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skirti draudžiama.
Vorikonazolas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Vorikonazolas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovro dizoproksilio dozėmis)
Antimaliariniai vaistiniai preparatai		
Artemeteras/ lumefantrinas/efavirenzas (20/120 mg tabletė, 6 dozės po 4 tabletes, kiekviena per 3 paras/ 600 mg q.d.)	Artemeteras: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihidroartemizininas (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrinas: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenzas: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kadangi dėl sumažėjusios artemetero, dihidroartemizininio arba lumefantrino koncentracijos gali sumažėti antimaliarinis veiksmingumas, reikia atsargiai kartu skirti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir artemetero/lumefantrino tabletes.
Artemeteras/lumefantrinas /emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Artemeteras/ lumefantrinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Atovakvonas ir proguanilo hidrochloridas/efavirenzas (250/100 mg viena dozė/600 mg kartą q.d.)	Atovakvonas: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 iki ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 iki ↓ 61) Proguanilas: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 iki ↓ 65) C _{max} : ↔	Reikia vengti vartoti atovakvoną/proguanilą kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Atovakvonas ir proguanilo hidrochloridas/emtricitabi nas	Sąveika netirta.	
Atovakvonas ir proguanilo hidrochloridas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzio, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviru dizoproksilio dozėmis)
<i>PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Karbamazepinas/ efavirenzas (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepinas: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 iki ↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15 iki ↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24 iki ↓ 44) Efavirenzas: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 iki ↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15 iki ↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41 iki ↓ 53) (karbamazepino koncentracija sumažėja dėl CYP3A4 indukcijos; efavirenzio koncentracija sumažėja dėl CYP3A4 ir CYP2B6 indukcijos). Didelių dozių tiek efavirenzio, tiek karbamazepino vartojimas kartu nebuvo tirtas.	Parengti dozavimo rekomendacijas karbamazepino deriniui su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva duomenų nepakanka. Reikia pagalvoti apie alternatyvų prieštraukulinį gydymą. Karbamazepino kiekį plazmoje reikia periodiškai stebėti.
Karbamazepinas/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Karbamazepinas/ tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Fenitoinas, fenobarbitalis ir kiti prieštraukuliniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP izozimų substratai	Sąveika su efavirenzu, emtricitabinu arba tenofoviru dizoproksiliu netirta. Efavirenzą vartojant kartu su fenitoinu, fenobarbitaliu ar kitais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izozimų substratai, yra kiekvieno iš jų koncentracijos plazmoje sumažėjimo arba padidėjimo galimybė.	Kai Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skiriama kartu su prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP izozimų substratai, reikia periodiškai stebėti prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentraciją.
Valproinė rūgštis/efavirenzas (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Kliniškai reikšmingo poveikio efavirenzio farmakokinetikai nėra. Negausūs duomenys rodo, kad nėra kliniškai reikšmingo poveikio ir valproinės rūgšties farmakokinetikai.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir valproinės rūgšties galima skirti nekoreguojant dozės. Pacientą reikia stebėti dėl traukulių.
Valproinė rūgštis/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Valproinė rūgštis/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
Vigabatrinas/efavirenzas Gabapentinas/efavirenzas	Sąveika netirta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima, nes vigabatrinas ir gabapentinas visiškai pašalinami nepakitę su šlapimu ir nesitikima, kad jie konkuruotų su efavirenzu dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir šalinimo kelių.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali būti skiriama kartu su vigabatriniu arba gabapentinu nekoreguojant dozės.
Vigabatrinas/ emtricitabinas Gabapentinas/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Vigabatrinas/tenofoviras dizoproksilis Gabapentinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
ANTIKOAGULIAITAI		
Varfarinas/efavirenzas Acenokumarolis/ efavirenzas	Sąveika netirta. Dėl efavirenzo gali padidėti arba sumažėti varfarino arba acenokumarolio koncentracija plazmoje ir pastarojo poveikis.	Skiriant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali reikėti koreguoti varfarino arba acenokumarolio dozę.
ANTIDEPRESANTAI		
Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSASI)		
Sertralinas/efavirenzas (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralinas: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 iki ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 iki ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 iki ↓ 58) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 iki ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kai skiriama kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, sertralino dozę reikia didinti pagal klinikinį atsaką.
Sertralinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Sertralinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Paroksetinas/efavirenzas (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroksetinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir paroksetinas gali būti skiriami kartu nekeičiant dozės.
Paroksetinas/emtricitabina s	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
Paroksetinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Fluoksetinas/efavirenzas	Sąveika netirta. Kadangi fluoksetino ir paroksetino metabolizmo pobūdis panašus, t. y. stipriai slopina CYP2D6, tai ir fluoksetinui tikimasi panašios nedidelės sąveikos.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir Fluoksetinas gali būti skiriami kartu nekeičiant dozės.
Fluoksetinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Fluoksetinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Norepinefrino ir dopamino reabsorbcijos inhibitorius		
Bupropionas/efavirenzas [150 mg viena dozė (pailginto atpalaidavimo)/ 600 mg q.d.]	Bupropionas: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 iki ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 47) Hidroksibupropionas: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 iki ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Bupropiono dozę didinti reikia atsižvelgiant į klinikinį atsaką, tačiau didžiausios rekomenduojamos bupropiono dozės negalima viršyti. Efavirenzo dozės keisti nereikia.
Bupropionas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Bupropionas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Kalcio kanalų blokatoriai		
Diltiazemas/efavirenzas (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazemas: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 iki ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 iki ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 iki ↓ 75) Dezacetildiltiazemoas: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 iki ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 iki ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 iki ↓ 75) N-monodesmetildiltiazemas: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 iki ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 iki ↓ 52) Efavirenzas: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 iki ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 iki ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 iki ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzo farmakokinetikos rodiklių padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.	Diltiazemo, vartojamo kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. diltiazemo Preparato charakteristikų santrauką).
Diltiazemas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Diltiazemas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Verapamilis, felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Sąveika su efavirenzu, emtricitabinu arba tenofoviro dizoproksiliu netirta. Kai efavirenzas skiriamas kartu su kalcio kanalų blokatoriumi, kuris yra fermento CYP3A4 substratas, atsiranda kalcio kanalų blokatoriaus koncentracijos plazmoje sumažėjimo galimybė.	Kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skiriamo kalcio kanalų blokatoriaus dozę koreguoti reikia pagal klinikinį atsaką (žr. kalcio kanalų blokatoriaus Preparato charakteristikų santrauką).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzio, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovirio dizoproksilio dozėmis)
LIPIDŲ KIEKĮ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai		
Atorvastatinas/efavirenzas (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatinas: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 iki ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 iki ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatinas: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 iki ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 iki ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatinas: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 iki ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 iki ↓ 51) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 iki ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 iki ↓ 26)	Reikia periodiškai stebėti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali reikėti koreguoti atorvastatino dozę (žr. atorvastatino preparato charakteristikų santrauką).
Atorvastatinas/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Atorvastatinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Pravastatinas/efavirenzas (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatinas: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 iki ↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59 iki ↑ 12)	Reikia periodiškai tikrinti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali reikėti koreguoti pravastatino dozę (žr. pravastatino preparato charakteristikų santrauką).
Pravastatinas/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Pravastatinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Simvastatinas/efavirenzas (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatinas: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 iki ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 iki ↓ 79) Simvastatino rūgštis: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 iki ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 iki ↓ 58) Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekis: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 iki ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 iki ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzio vartojimas kartu su atorvastatinu, pravastatinu ar simvastatinu efavirenzio AUC ar C_{max} nepaveikė.	Reikia periodiškai tikrinti cholesterolio kiekį. Skiriant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali reikėti koreguoti simvastatino dozę (žr. simvastatino preparato charakteristikų santrauką).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovro dizoproksilio dozėmis)
Simvastatinas/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Simvastatinas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Rozuvastatinas/ efavirenzas	Sąveika netirta. Rozuvastatino daug pašalinama nepakitusio su išmatomis, todėl sąveikos su efavirenzu nesitikima.	
Rozuvastatinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir rozuvastatino galima skirti kartu nekoreguojant dozės.
Rozuvastatinas/tenofovira s dizoproksilis	Sąveika netirta.	
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Geriamieji: Etinilestradiolis + norgestimatas/ efavirenzas (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 iki ↓ 25) Norelgestrominas (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 iki ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 iki ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 iki ↓ 85) Levonorgestrelis (veiklusis metabolitas): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 iki ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 iki ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 iki ↓ 90) (metabolizmo indukcija) Efavirenzas: kliniškai reikšmingos sąveikos nėra. Šio poveikio klinikinė reikšmė nežinoma.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti ir patikimą barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
Etinilestradiolis/ tenofoviras dizoproksilis (-/245 mg q.d.)	Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimatas/ etinilestradiolis/ emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozėmis)
Injekciniai: Depomedroksi-progesterono acetatas (DMPA)/efavirenzas (150 mg DMPA viena dozė IM)	3 mėnesių trukmės vaistinių preparatų sąveikos tyrime nebuvo nustatyta reikšmingų MPA farmakokinetikos rodiklių skirtumų tarp tiriamųjų, kurios gavo antivirusinį gydymą efavirenzu, palyginus su tiriamosiomis, kurios negavo tokio gydymo. Panašius rezultatus gavo ir kiti tyrėjai, nors antrame tyrime MPA koncentracija plazmoje buvo įvairesnė. Abiejuose tyrimuose tiriamųjų, kurioms buvo skiriamas efavirenzas ir DMPA, progesterono koncentracija plazmoje išliko nedidelė ir derėjo su ovuliacijos slopinimu.	Dėl nepakankamos informacijos kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
DMPA/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	Kartu su hormoniniais kontraceptikais būtina naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).
DMPA/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Implantai: Etonogestrelis/efavirenzas	Galima tikėtis sumažėjusios etonogestrelio ekspozicijos (CYP3A4 indukcija). Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo pavienių pranešimų apie nepakankamą kontracepciją etonogestreliu pacientėms, gydytoms efavirenzu.	
Etonogestrelis/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	
Etonogestrelis/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
IMUNITETĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
CYP3A4 metabolizuojami imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas)/efavirenzas	Sąveika netirta. ↓ tikėtina imunosupresanto ekspozicija (CYP3A4 indukcija). Nenumanoma, kad šie imunosupresantai veiktų efavirenzo ekspoziciją.	Gali reikėti koreguoti imunosupresanto dozę. Rekomenduojama atidžiai stebėti imunosupresanto koncentraciją ne trumpiau kaip dvi savaites (kol pasiekama stabili koncentracija),

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofovir disoproksilio dozėmis)
Takrolimusas/emtricitabinas/tenofoviras disoproksilis (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimusas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofoviras disoproksilis: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	kai pradedamas arba nutraukiamas gydymas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
OPIOIDAI		
Metadonas/efavirenzas (35-100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadonas: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 iki ↓ 66) C_{max}: ↓ 45 % (↓ 25 iki ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo ŽIV infekuoti intraveninių narkotikų vartotojai, efavirenz vartojimas kartu su metadonu sumažino metadono koncentraciją plazmoje ir abstinenciją dėl opiatų nutraukimo. Metadono dozė buvo padidinta vidutiniškai 22 %, kad sušvelnintų abstinencijos simptomus.	Reikia vengti vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
Metadonas/tenofoviras disoproksilis (40-110 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Metadonas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Metadonas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproksil Zentiva (600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino, 245 mg tenofoviru dizoproksilio dozėmis)
Buprenorfinas/naloksonas/efavirenzas	Buprenorfinas: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfinas: AUC: ↓ 71 % Efavirenzas: Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Nepaisant sumažėjusio buprenorfino poveikio, pacientams nutraukimo simptomų nebuvo. Skiriant kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva, gali nereikėti koreguoti buprenorfino dozės.
Buprenorfinas/naloksonas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Buprenorfinas/naloksonas/tenofoviras dizoproksilis	Sąveika netirta.	

¹ Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

Su kitais vaistiniais preparatais atlikti klinikiniai tyrimai

Kai efavirenzas buvo vartojamas kartu su azitromicinu, cetirizinu, fozamprenaviru/ritonaviru, lorazepamu, zidovudinu, aliuminio/magnio hidroksidais antacidiniais preparatais, famotidinu arba flukonazolu, kliniškai reikšminga farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Efavirenzo ir azolo grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, tokių kaip ketokonazolas, sąveikos galimybė netirta.

Kai emtricitabinas buvo vartojamas kartu su stavudinu, zidovudinu arba famcikloviru, kliniškai reikšmingos sąveikos nebuvo. Kai tenofoviras dizoproksilis buvo skiriamas kartu su emtricitabinu arba ribavirinu, reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys (žr. toliau ir 5.3 skyrių)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva vartojančios moterys turi vengti nėštumo. Prieš pradėdant vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva vaisingo amžiaus moterys turi pasitikrinti dėl nėštumo.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymosi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva metu visada reikia naudoti barjerines kontracepcijos priemones kartu su kitais kontracepcijos metodais (pavyzdžiui, geriamaisiais ar kitais hormoniniais kontraceptikais, žr. 4.5 skyrių).

Kadangi efavirenzo pusinės eliminacijos laikotarpis yra ilgas, rekomenduojama naudoti atitinkamas kontracepcijos priemones 12 savaičių po gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva nutraukimo.

Nėštumas

Efavirenzas

Retrospektyviai iš viso buvo nustatyti septyni atvejai, kurių duomenys atitiko nervinio vamzdelio defektus, įskaitant meningomielocelę, visų šių naujagimių motinos pirmąjį nėštumo trimestrą buvo veikiamos efavirenzų kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus vartojusias bet kokias fiksuotos dozės derinio tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzo). Vartojusiosioms fiksuotos dozės derinio tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviru dizoproksilio, yra pastebėti du papildomi atvejai (1 prospektyvinis ir 1 retrospektyvinis), įskaitant reiškinis, atitinkančius nervinio

vamzdelio defektus. Priežastinis ryšys tarp šių reiškinių ir efavireno vartojimo nėra nustatytas, jų bendras vardiklis nežinomas. Kadangi nervinio vamzdelio defektai atsiranda per pirmąsias 4 vaisiaus vystymosi savaites (tuo metu nervinis vamzdelis užsidaro), šis galimas pavojus turėtų būti aktualus pirmąjį nėštumo trimestrą efavirenu veikiams moterims.

Iki 2013 metų liepos mėnesio nėščiųjų antiretrovirusinio gydymo registras (angl. *Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) buvo gavęs prospektyvinius duomenis apie 904 nėštumus, kurie pirmojo trimestro metu buvo veikiami efavireno turinčiais vaistiniais preparatais, pasibaigusius 766 gyvų naujagimių gimimu. Vienam naujagimiui buvo pastebėtas nervinio vamzdelio defektas, o kitų apsigimimų pobūdis ir dažnis buvo panašūs, kaip ir naujagimiams, kurie iki gimimo buvo paveikti vaistinių preparatų deriniais be efavireno, arba kurių motinos nebuvo užsikrėtusios ŽIV. Nervinio vamzdelio defekto dažnis bendrojoje populiacijoje yra 0,5–1 atvejis iš 1 000 gyvų gimusiųjų.

Sklaidos ydos buvo nustatytos efavirenu gydytų beždžionių vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėštumų baigčių) nerodo emtricitabino ir tenofovro dizoproksilio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofovro dizoproksilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti negalima, nebent dėl moters klinikinės būklės būtinas gydymas efavirenu/emtricitabinu/tenofovro dizoproksiliu.

Žindymas

Nustatyta, kad efavirenas, emtricitabinas ir tenofoviras išsiskiria į motinos pieną. Nėra pakankamai duomenų apie efavireno, emtricitabino ir tenofovro poveikį naujagimiams ar kūdikiams. Negalima atmesti pavojaus kūdikiams. Todėl Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima vartoti žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie efavireno/emtricitabino/tenofovro dizoproksilio derinio poveikį žmonėms. Tyrimai su gyvūnais efavireno, emtricitabino arba tenofovro dizoproksilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto taikant gydymą efavirenu, emtricitabinu ar tenofovro dizoproksiliu gauta pranešimų apie svaigulio atvejus. Be to, efavirenas gali pabloginti dėmesingumą ir (arba) sukelti mieguistumą. Pacientus reikia įspėti, kad, jeigu pasireikš šie simptomai, jie turi vengti galimai pavojingų užduočių, tokių kaip vairavimas ar mechanizmų valdymas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Efavireno, emtricitabino ir tenofovro dizoproksilio derinys buvo tiriamas su 460 pacientų skiriant arba fiksuotos dozės efavireno/emtricitabino/tenofovro dizoproksilio derinio tabletes (tyrimas AI266073), arba atskirų komponentų preparatus (tyrimas GS-01-934). Nepageidaujamos reakcijos bendrai buvo tokios pat, kaip ir ankstesniuose tyrimuose su atskirais komponentais. Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios galimai arba tikėtina buvo susijusios su efavireno/emtricitabino/tenofovro dizoproksilio vartojimu pacientams, gydytiems iki 48 savaičių tyrime AI266073, buvo psichikos sutrikimai (16 %), nervų sistemos sutrikimai (13 %) ir virškinimo trakto sutrikimai (7 %).

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, pvz., *Stevens-Johnson* sindromą ir daugiaformę eritemą, neuropsichines nepageidaujamas reakcijas (pvz., sunkią depresiją, nusižudymą, į psichozę panašius priepuolius); sunkius kepenų funkcijos sutrikimus, pankreatitą ir laktatacidozę (kartais mirtiną).

Taip pat gauta pranešimų apie retai pasireiškiantį inkstų funkcijos sutrikimą, inkstų nepakankamumą ir nedažnai pasireiškiančią proksimalinę inkstų tubulopatiją (įskaitant Fanconi sindromą), kartais sąlygojančią kaulų pakenkimą (nedažnai privedantį prie lūžių). Rekomenduojama stebėti pacientų, vartojančių efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio derinį, inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Nutraukus ŽIV ir HBV infekuotų pacientų gydymą efavirenzu/emtricitabinu/tenofoviro dizoprosiliu, gali smarkiai paūmėti hepatitas (žr. 4.4 skyrių).

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio skiriant su maistu gali padidėti efavirenzo ekspozicija ir dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikiniuose tyrimuose ir po to, kai efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio derinys ir atskiros efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio derinio sudedamosios dalys, vartotos kombinuotam antiretrovirusiniam gydymui, pateko į rinką, išvardytos toliau 2 lentelėje pagal organų sistemų klases, dažnį ir efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio sudedamąją dalį, su kuria siejamos nepageidaujamos reakcijos. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Nepageidaujamos reakcijos, siejamos su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio derinio vartojimu: Tyrimo AI266073 (trukusio 48 savaites; $n = 203$) metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios tikriausiai ar galimai buvo susijusios su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio derinio vartojimu, tačiau nesusijusios su viena atskira efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio derinio sudedamąja dalimi buvo šios:

- Dažnos: - anoreksija
Nedažnos: - burnos sausumas
- nerišli kalba
- padidėjęs apetitas
- sumažėjęs lytinis potraukis
- mialgija

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos susijusios su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio derinio vartojimu, išvardytos pagal sudedamąsias dalis, kuriai priskiriama atitinkama nepageidaujama reakcija

	Efavirenas	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoprosilis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
<i>Dažni</i>		neutropenija	
<i>Nedažni</i>		anemija ¹	
Imuninės sistemos sutrikimai			
<i>Dažni</i>		alerginės reakcijos	
<i>Nedažni</i>	padidėjęs jautrumas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
<i>Labai dažni</i>			hipofosfatemija ²
<i>Dažni</i>	hipertrigliceridemija ³	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
<i>Nedažni</i>	hipercholesterolemija ³		hipokalemija ²

	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Reti</i>			laktatacidozė
Psichikos sutrikimai			
<i>Dažni</i>	depresija (1,6 % sunki) ³ , nerimas ³ , nenormalūs sapnai ³ , nemiga ³	nemiga, nenormalūs sapnai	
<i>Nedažni</i>	mėginimas nusižudyti ³ , mintys apie savižudybę ³ , psichozė ³ , manija ³ , paranoja ³ , haliucinacijos ³ , euforiška nuotaika ³ , afektinis labilumas ³ , sumišimo būklė ³ , agresija ³ , katatonija ³		
<i>Reti</i>	įvykusi savižudybė ^{3, 4} , įkyrios mintys ^{3, 4} , neurozė ^{3, 4}		
Nervų sistemos sutrikimai			
<i>Labai dažni</i>		galvos skausmas	svaigulys
<i>Dažni</i>	smegenėlių koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai ³ , mieguistumas (2,0 %) ³ , galvos skausmas (5,7 %) ³ , dėmesio sutrikimas (3,6 %) ³ , svaigulys (8,5 %) ³	svaigulys	galvos skausmas
<i>Nedažni</i>	traukuliai ³ , amnezija ³ , nenormalus mąstymas ³ , ataksija ³ , sutrikusi koordinacija ³ , sujaudinimas ³ , tremoras		
Akių sutrikimai			
<i>Nedažni</i>	neryškus matymas		
Ausų ir labirintų sutrikimai			
<i>Nedažni</i>	spengimas ausyse, galvos sukimasis		
Kraujagyslių sutrikimai			
<i>Nedažni</i>	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą		
Virškinimo trakto sutrikimai			
<i>Labai dažni</i>		viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
<i>Dažni</i>	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas	padidėjęs amilazės kiekis, įskaitant padidėjusį kasos amilazės kiekį, padidėjęs serumo lipazės kiekis, vėmimas, pilvo skausmas, nevirškinimas	pilvo skausmas, tempimas pilve, pilvo pūtimas
<i>Nedažni</i>	pankreatitas		pankreatitas

	Efavirezas	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Dažni	aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas, alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas serume, padidėjęs gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumas	aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių aktyvumas
Nedažni	ūmus hepatitas		
Reti	kepenų nepakankamumas ^{3, 4}		kepenų steatozė, hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
<i>Labai dažni</i>	išbėrimas (vidutinis-sunkus, 11,6 %; visų laipsnių, 18 %)		išbėrimas
<i>Dažni</i>	niežulys	pūslinis išbėrimas, pūlinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija) ¹	
<i>Nedažni</i>	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė raudonė ³ , sunkus išbėrimas (< 1 %)	angioneurozinė edema ⁴	
<i>Reti</i>	fotoalerginis dermatitas		angioneurozinė edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
<i>Labai dažni</i>		padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas	
<i>Dažni</i>			sumažėjęs kaulų mineralinis tankis
<i>Nedažni</i>			rabdomiolizė ² , raumenų silpnumas ²
<i>Reti</i>			osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelianti lūžius) ^{2, 4} , miopatiya ²
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
<i>Nedažni</i>			padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą
<i>Reti</i>			inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi kanalėlių nekrozė, nefritas (įskaitant ūminį intersticinį nefritą) ⁴ , nefrogeninis necukrinis diabetas

	Efavirenzas	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			
<i>Nedažni</i>	ginekomastija		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
<i>Labai dažni</i>			astenija
<i>Dažni</i>	nuovargis	skausmas, astenija	

¹ Emtricitabiną skiriant pediatrijoms pacientams dažnai buvo stebėta anemija ir labai dažnai odos spalvos pakitimai (padidinta pigmentacija).

² Ši nepageidaujama reakcija gali atsirasti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Tai nebūtinai susiję su tenofoviro dizoproksiliu, jeigu nėra minėtos tubulopatijos.

³ Daugiau informacijos žr. 4.8 skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

⁴ Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta vykdant efavirenzo, emtricitabino arba tenofoviro dizoproksilio poregistracinę stebėseną. Dažnio kategorija buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, gydytų efavirenzu klinikinių tyrimų metu skaičiumi (n = 3 969), arba vartojusių emtricitabiną atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu skaičiumi (n = 1 563), arba tenofoviro dizoproksilio atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėtos informacijos rinkimo programos metu, skaičiumi (n = 7 319).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Klinikiniuose efavirenzo tyrimuose dažniausiai pastebėtas lengvas ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsirado per pirmąsias dvi gydymo efavirenzu savaites.

Daugumai pacientų jis išnyko per vieną mėnesį toliau vartojant efavirenzą.

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinį galima vėl pradėti vartoti, jeigu jo buvo nebevartojama dėl išbėrimo. Vėl pradėjus vartoti efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinį, rekomenduojama vartoti tinkamą antihistamininį vaistinį preparatą ir (arba) kortikosteroidus.

Psichikos simptomai

Pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų, sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika yra didesnė. Jos išvardytos 2 lentelės efavirenzo stulpelyje.

Nervų sistemos simptomai

Nervų sistemos sutrikimo simptomai dažnai pasireiškia dėl Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje esančio efavirenzo. Efavirenzo klinikiniuose kontroliuojamuose tyrimuose nervų sistemos simptomus (nuo vidutinių iki sunkių) patyrė 19 % (sunkius 2 %) pacientų. 2 % pacientų nutraukė gydymą dėl šių simptomų. Simptomai dažniausiai prasideda per pirmąsias dvi gydymo paras ir paprastai po pirmųjų 2–4 savaičių išnyksta. Jie gali pasireikšti dažniau, kai efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinys vartojamas valgant, galimai dėl padidėjusios efavirenzo koncentracijos kraujo plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Vaistinio preparato vartojimas prieš miegą pagerina šių simptomų toleravimą (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų nepakankamumas dėl efavirenzo

Vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta keletas pranešimų apie kepenų nepakankamumą, įskaitant ir tų pacientų, kurie prieš tai nesirgo kepenų liga ir neturėjo žinomų rizikos veiksnių. Kepenų nepakankamumas kai kuriais atvejais pasižymėjo žaibiška eiga ir prireikė kepenų transplantacijos arba baigėsi mirtimi.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinys gali sukelti inkstų pažeidimą, rekomenduojama stebėti inkstų funkcionavimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrių „Saugumo savybių santrauka“). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensas sumažėjimas visiškai neatsistatė. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, pažengusi ŽIV liga arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistinius preparatus),

yra padidėjusi rizika, kad, net ir nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą, inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks (žr. 4.4 skyrių).

Laktatacidozė

Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, nustatyta laktatacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (CPT, C klasės) (žr. 4.3 skyrių) arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktatacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktatacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems KARG pradžioje yra labai nuslopintas imunitetas, asimptominė ar likusi oportunistinė infekcija gali sukelti sunkią uždegiminę reakciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Gauta pranešimų apie kaulų nekrozės atvejų, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nėra pakankamai saugumo duomenų apie vartojimą jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams. Šiai populiacijai Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kitos ypatingos pacientų populiacijos

Senyvi pacientai

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinys nebuvo tirtas su vyresniais kaip 65 metų amžiaus pacientais. Senyviems pacientams labiau tikėtina sumažėjusi kepenų ar inkstų funkcija, todėl gydyti senyvus pacientus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi tenofovirus dizoproksilis gali daryti toksinį poveikį inkstams, rekomenduojama atidžiai stebėti inkstų funkciją pacientams, gydomiems Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, kuriems yra bet koks lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV arba HCV infekuoti pacientai

Tik nedidelis skaičius pacientų buvo infekuoti HBV (n = 13) arba HCV (n = 26) tyrime GS-01-934. Nepageidaujamų efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio reakcijų pobūdis pacientams, kartu infekuotiems ir ŽIV/HBV arba ŽIV/HCV buvo panašus į ŽIV infekuotų pacientų. Vis dėlto tikėtina, kad šių pacientų populiacijoje AST ir ALT kiekio padidėjimas pasireiškia dažniau nei bendrojoje ŽIV infekuotų pacientų populiacijoje.

Hepatito paūmėjimas nutraukus gydymą

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kartu infekuotiems HBV, nutraukus gydymą gali atsirasti klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kai kurie pacientai, atsitiktinai pavartoję efavirenzo po 600 mg du kartus per parą, pranešė, kad padaugėjo nervų sistemos sutrikimo simptomų. Vienas pacientas patyrė nevalingų raumenų susitraukimų.

Perdozavimo atveju būtina stebėti pacientą, ar neatsiras toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių), ir, jei reikia, taikyti standartinį palaikomąjį gydymą.

Neabsorbuotam efavirenzui pašalinti galima vartoti aktyvintosios anglies. Perdozavus specifinio efavirenzo priešnuodžio nėra. Efavirenzas stipriai jungiasi su baltymais, todėl netikėtina, kad dializės metu iš kraujo pašalinis reikšmingas jo kiekis.

Taikant hemodializę galima pašalinti iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofovirus gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR06

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Efavirenzas yra ŽIV-1 NNATI. Jis nekonkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (toliau – AT) ir reikšmingai neslopina antrojo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-2) AT ar ląstelių dezoksiribonukleino rūgščių (toliau – DNR) polimerazių (alfa, beta, gama ir delta). Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofovirus dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenozino monofosfato analogas.

Emtricitabinas ir tenofovirus ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofovirus gali būti visiškai fosforilinti. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir nesukelia toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Širdies elektrofiziologija

Efavirenzo poveikis QTc intervalui vertintas atviro, pozityviai ir placebo kontroliuoto vienos fiksuotos sekos 3 periodų, 3 gydymo būdų kryžminio QT tyrimo metu. Jame dalyvavo 58 sveiki tiriamieji, turėję CYP2B6 polimorfizmą. Efavirenzo vidutinė C_{max} CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems, 14 dienų vartojusiems efavirenzo po 600 mg per parą, buvo 2,25 karto didesnė negu CYP2B6 *1/*1 genotipo. Nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp efavirenzo koncentracijos ir QTc intervalo pailgėjimo. Remiantis efavirenzo koncentracijos ir QTc trukmės ryšiu, CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems, 14 dienų vartojusiems efavirenzo po 600 mg per parą, vidutinis QTc pailgėjimas yra 8,7 msek., o jo 90 % pasikliautinojo intervalo viršutinė riba – 11,3 msek. (žr. 4.5 skyrių).

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Įrodytas efavirenzo antivirusinis aktyvumas prieš daugumą dangalo neturinčių B izoliatų (A, AE, AG, C, D, F, G, J ir N potipių), bet jo antivirusinis aktyvumas prieš O grupės virusus buvo mažesnis. Emtricitabinas parodė antivirusinį aktyvumą prieš ŽIV-1 dangalus A, B, C, D, E, F ir G. Tenofovirus

parodė antivirusinį aktyvumą prieš ŽIV-1 dangalus A, B, C, D, E, F, G ir O. Tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras parodė padermei specifinį aktyvumą prieš ŽIV-2 ir antivirusinį aktyvumą prieš HBV.

Derinių tyrimuose, kuriuose *in vitro* buvo vertintas efavirenzio kartu su emtricitabinu, efavirenzio kartu su tenofoviru bei emtricitabino kartu su tenofoviru bendras antivirusinis aktyvumas, buvo stebėtas papildomas sinergistinis poveikis.

Atsparumas

Atsparumas efavirenzui gali būti išvestas *in vitro* ir gautas pakeitus vieną ar keletą aminorūgščių ŽIV-1 AT, tarp jų pakaitai L100I, V108I, V179D ir Y181C. K103N buvo dažniausias AT pakaitas, stebėtas virusų izoliatuose, gautuose iš pacientų, kuriems klinikinių efavirenzio tyrimų metu pasireiškė virusų kiekio atkrytis. Be to, stebėti AT pakaitai 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ar 225 padėtyse, tačiau rečiau ir dažnai tik kartu su K103N. Kryžminis atsparumas efavirenzui, nevirapinui ir delavirdinui *in vitro* rodo, kad dėl K103N pakaito išnyksta jautrumas visiems trims NNATI.

Efavirenzio ir NRTI tarpusavio kryžminio atsparumo galimybė yra maža, nes yra skirtingos prisijungimo prie viruso vietos ir skirtingi veikimo mechanizmai. Efavirenzio ir PI kryžminio atsparumo galimybė yra maža, nes jie veikia skirtingus fermentus.

Atsparumas emtricitabinui ar tenofovirui nustatytas *in vitro* ir kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, o jis emtricitabinui išsivysto dėl M184V ar M184I mutacijos, o tenofovirui dėl K65R pakaito AT. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija buvo kryžmiškai atsparūs lamivudinui, tačiau išliko jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui. K65R mutaciją taip pat gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, ji sumažina jautrumą šiems vaistiniams preparatams bei lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Tiek K65R, tiek M184V/I mutacijos išlieka visiškai jautrios efavirenzui. Be to, tenofoviras selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui. Pacientų, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusias mutacijas (TAM), iš kurių viena buvo arba M41L, arba L210W pakaitas AT, jautrumas tenofoviro dizoproksiliui buvo sumažėjęs.

Atsparumas in vivo (antiretrovirusiniais vaistiniai preparatais negydytiems pacientams)

144 savaitių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime (GS-01-934), kuriame antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams buvo skiriamas efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis kaip atskiri vaistiniai preparatai (arba kaip efavirenzio ir fiksuotas emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys nuo 96 iki 144 savaitės), genotipavimas buvo atliktas su plazmos ŽIV-1 izoliatais, gautais iš visų pacientų, kuriems 144-ąją savaitę buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis didesnis kaip 400 kopijų/ml arba kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą, (žr. *Klinikinė patirtis*). Po 144 savaitės:

- Mutacija M184V/I išsivystė 2 iš 19 (10,5 %) tirtų pacientų izoliatų efavirenzio + emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio grupės ir 10 iš 29 (34,5 %) tirtų pacientų efavirenzio + lamivudino/zidovudino grupėje (p reikšmė < 0,05, *Fisher's Exact* testas, palyginantis visus emtricitabino+tenofoviro dizoproksilio grupės ir lamivudino/zidovudino grupės pacientus).
- Tarp tirtų virusų K65R arba K70E mutacijų neatsirado.
- Genotipinis atsparumas efavirenzui, daugiausia dėl K103N mutacijos, išsivystė virusams, kurie buvo gauti: 13 iš 19 (68 %) pacientų efavirenzio + emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 21 iš 29 (72 %) pacientų efavirenzio + lamivudino/zidovudino grupėje. Atsparumą lemiančių mutacijų santrauka pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. Atsparumo atsiradimas klinikiniame tyrime GS-01-934 iki 144-osios savaitės

	Efavirenzas+ emtricitabinas+ tenofoviras dizoprosilis (N=244)	Efavirenzas+ lamivudinas/ zidovudinas (N=243)
Atsparumo analizė 144-ąją savaitę	19	31
Gydymo metu rasti genotipai	19 (100 %)	29 (100 %)
Atsparumas efavirenzui 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 dydis < 0,05; *Fisher's Exact* testu palyginus visus efavirenz+emtricitabino+tenofovro dizoprosilio grupės pacientus su visais efavirenz+lamivudino/zidovudino grupės pacientais.

¹ Kitos atsparumą efavirenzui nulemiančios mutacijos buvo A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) ir M230L (n=1).

² Su timidino analogais susijusios mutacijos buvo D67N (n=1) ir K70R (n=1).

Tyrimo GS-01-934 atvirojoje pratęstoje fazėje, kurioje pacientai efavirenz/emtricitabino/tenofovro dizoprosilio derinio vartojo nevalgę, pastebėti 3 papildomi atsparumo atvejai. Visi 3 tiriamieji gavo fiksuotą dozių lamivudino ir zidovudino bei efavirenz derinį 144 savaites, o vėliau jiems pradėtas duoti efavirenz/emtricitabino/tenofovro dizoprosilio derinys. 240 savaitę (96 savaites vartojant efavirenzą/emtricitabiną/tenofovro dizoprosilį) ir 204 savaitę (60 savaitžių vartojant efavirenzą/emtricitabiną/tenofovro dizoprosilį) dviem pacientams, kuriems buvo patvirtintas virusologinis atkrytis, išsivystė su atsparumu NNATI susiję efavirenz pakaitai, įskaitant K103N, V106V/I/M ir Y188Y/C atvirkštinės transkriptazės pakaitus. Trečiasis tiriamasis jau pereidamas į efavirenz/emtricitabino/tenofovro dizoprosilio derinio pratęstą fazę turėjo su atsparumu NNATI susijusius efavirenz pakaitus bei M184V su atsparumu atvirkštinei transkriptazei susijusį emtricitabino pakaitą ir jam pasireiškė silpnėsnis nei optimalus virusologinis atsakas, o 180 savaitę (36 savaites vartojant efavirenzą/emtricitabiną/tenofovro dizoprosilį) išsivystė K65K/R, S68N bei K70K/E su atsparumu NATI susiję pakaitai.

Papildomą informaciją apie atsparumą šiems vaistiniams preparatams *in vivo* žr. kiekvienos sudedamosios dalies Preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

144 savaitžių trukmės atvirame atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimo (GS-01-934) anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai gavo arba vieną kartą per parą efavirenz, emtricitabino ir tenofovro dizoprosilio dozę, arba fiksuotą lamivudino ir zidovudino derinį du kartus per parą ir efavirenzą vieną kartą per parą. Pacientams, kurie pabaigė 144 savaitžių trukmės gydymą bet kurioje tyrimo GS-01-934 atšakoje, buvo suteikta galimybė tęsti gydymą atvirojoje pratęstoje tyrimo fazėje, kai efavirenz/emtricitabino/tenofovro dizoprosilio derinys vartotas nevalgius. Duomenys yra gauti iš 286 pacientų, kurie pakeitė gydymą efavirenz/emtricitabino/tenofovro dizoprosilio deriniu: 160 anksčiau vartojo efavirenzą, emtricitabiną ir tenofovro dizoprosilį, o 126 anksčiau vartojo lamivudiną, zidovudiną ir efavirenzą. Abiejų pradinio gydymo grupių pacientams, tyrimo atvirojoje pratęstoje fazėje gavusių efavirenz/emtricitabino/tenofovro dizoprosilio derinį, išsilaikė intensyvus virusologinis slopinimas. 82 % pacientų ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje išliko mažiau nei 50 kopijų/ml, o 85 % pacientų – mažiau nei 400 kopijų/ml po 96 gydymo efavirenz/emtricitabino/tenofovro dizoprosilio deriniu savaitžių (visų į tyrimą įtrauktų pacientų analizė, trūkstamas = nepakankamas).

Tyrimas AI266073 buvo 48 savaičių trukmės atviras atsitiktinių imčių klinikinis ŽIV infekuotų pacientų tyrimas, kuriame lygintas efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio veiksmingumas su antiretrovirusiniu gydymu, susidedančiu iš bent dviejų nukleozidų ar nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) su proteazių inhibitoriumi arba nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, bet ne su deriniu, kuriame yra visos efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio veikliosios medžiagos.

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinys buvo vartojama nevalgius (žr. 4.2 skyrių). Pacientai niekada ankstesnio antiretrovirusinio gydymo metu nebuvo patyrę virusologinio gydymo neveiksmingumo, neturėjo žinomų ŽIV-1 mutacijų, kurios suteikia atsparumą kuriai nors iš trijų (efavirenzui/emtricitabinui/tenofoviro dizoproksiliui) sudedamųjų dalių bei pacientams mažiausiai tris mėnesius prieš pradėdant tyrimą buvo virusologinis slopinimas. Pacientams gydymas buvo arba pakeistas efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio deriniu (n = 203), arba jie toliau tęsė ankstesnį antiretrovirusinį gydymą (n = 97). 48 savaičių duomenys rodo, kad pacientams, kuriems gydymas atsitiktinės atrankos būdu buvo pakeistas efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio deriniu, išliko didelis, panašus į sukeltą ankstesnio gydymo, virusologinis slopinimas (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. 48 savaičių veiksmingumo duomenys, gauti klinikiname tyrime AI266073, kuriame efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinys skirtas pacientams, kuriems yra kombinuoto antiretrovirusinio gydymo sukeltas virusologinis slopinimas

Vertinamoji baigtis	Gydymo grupė		Skirtumas tarp efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio derinio ir ankstesnio gydymo (95 %PI)
	Efavirenzo/ emtricitabino/ tenofoviro dizoproksilio derinys (N=203) n/N (%)	Toliau tęsė ankstesnį gydymą (N=97) n/N (%)	
	Pacientai, turintys < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml		
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (nuo -7,7 % iki 25,6 %)
M=atmestas	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (nuo -2,3 % iki 6,7 %)
M=nepakankamas	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (nuo -7,0 % iki 9,3 %)
Modifikuotas LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (nuo -8,3 % iki 2,7 %)
	Pacientai, turintys < 200 ŽIV-1 RNR kopijų/ml		
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (nuo -3,2 % iki 2,2 %)
M=atmestas	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (nuo -2,4 % iki 4,2 %)
M=nepakankamas	181/203 (89.2 %)	87/97 (89.7 %)	-0,5 % (nuo -7,6 % iki 7,9 %)

PVR (KM): Grynasis virusologinis atsakas, įvertintas *Kaplan Meier* (KM) metodu

M: Trūkstamas Modifikuotas LOCF: *post-hoc* analizė, kai pacientai, kuriems nepasireiškė virusologinis atsakas arba kurie nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, buvo laikomi nesėkmingai gydytais. Kitiems iš tyrimo pasitraukusiems pacientams taikytas LOCF (paskutinio atlikto stebėjimo) metodas.

Dvi stratifikuotas grupes išanalizavus atskirai, atsako dažnis pacientams, anksčiau gydytiems proteazės inhibitoriais, buvo mažesnis vietoje ankstesnių vaistų paskui vartojus efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinį [PVR (jautrumo analizė) 92,4 % efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio grupėje ir 94 % SBR grupės pacientams; skirtumas (95 % pasikliautinis intervalas) -1,6 % (-10 %, 6,7 %)]. Ankstesnėje NNATI stratifikuotoje grupėje atsako dažnis efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio grupės pacientams buvo 98,9 %, SBR – 97,4 %, skirtumas (95 % pasikliautinis intervalas) 1,4 % (-4 %, 6,9 %).

Panaši tendencija buvo stebima išanalizavus retrospektyvinio kohortinio tyrimo pogrupį, sudarytą iš gydymą gavusių pacientų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija tyrimo pradžioje buvo < 75 kopijos/ml (surinkti 20 mėn. trukmės duomenys, žiūrėti 5 lentelę).

5 lentelė. Grynojo virusologinio atsako palaikymas (Kaplan Meier proc. (standartinė paklaida) [95 proc. PI]) po 48 savaičių laikotarpio gydymą gavusiems pacientams, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija tyrimo pradžioje buvo < 75 kopijos/ml ir kuriems ankstesnis gydymas buvo pakeistas į gydymą efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio deriniu; duomenys pateikti pagal ankstesniojo antiretrovirusinio gydymo tipą (Kaiser Permanente pacientų duomenų bazė)

Ankstesnis gydymas sudedamosiomis (efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio) dalimis (N=299)	Ankstesnis gydymas NNATI grupės preparatais (N=104)	Ankstesnis gydymas PI grupės preparatais (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 %]

Klinikinių efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio tyrimų su dar negydytais arba stipriai gydytais pacientais duomenų kol kas nėra. Klinikinės efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio skyrimo patirties nėra pacientams, kuriems taikant pirmaeilį antiretrovirusinį gydymą arba gydant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais yra nepakankamas virusologinis slopinimas.

Pacientai, koinfekuoti ŽIV kartu su HBV

Ribota klinikinė patirtis su pacientais, infekuotais ŽIV kartu su HBV, rodo, kad, skiriant emtricitabiną arba tenofoviro dizoproksilį kombinuotam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, taip pat sumažėja HBV DNR (3 log₁₀ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log₁₀ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neiširti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atskiros efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmacinės formos buvo naudojamos skirtingiems ŽIV infekuotiems pacientams, norint nustatyti efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio farmakokinetiką. Vienos efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas kartu vartojamiems preparatams (vienai efavirenzo 600 mg plėvele dengtai tabletei, vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtai tabletei, atitinkančiai 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato) buvo ištirtas klinikiniame tyrime GS-US-177-0105 nevalgiusiems sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę dozę (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Klinikiniame tyrime GS-US-177-0105 gautų farmakokinetikos duomenų santrauka

Parametrai	Efavirenasas (n=45)			Emtricitabinas (n=45)			Tenofoviras dizoproksilis (n=45)		
	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 %PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 %PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 %PI)
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)

Parametrai	Efavirenzas (n=45)			Emtricitabinas (n=45)			Tenofoviras dizoproksilis (n=45)		
	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 %PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 %PI)	Bandinys	Standartas	GMR (%) (90 %PI)
AUC _{0-t} (ng·val/ml)	125623,6 (25,7)	132795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10682,6 (18,1)	10874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC _{inf} (ng·val/ml)	146074,9 (33,1)	155518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10854,9 (17,9)	11054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T _{1/2} (val)	180,6 (45,3)	182,5 (38,.)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Bandinys: vienkartinė fiksuotos dozės sudėtinė tabletė, išgerta nevalgius.

Standartas: vienkartinė dozė, susidedanti iš 600 mg efavirenzo tabletės, 200 mg emtricitabino kapsulės ir 245 mg tenofovro dizoproksilio tabletės, pavartota nevalgius.

Bandinio ir standarto parametrų vertės yra vidutinės (kintamumo koeficientas%).

GMR (*geometric least-squares mean ratio*) - geometrinis mažiausių kvadratų vidurkių koeficientas.

PI - pasikliautinis intervalas

Absorbcija

ŽIV infekuotiems pacientams didžiausia efavirenzo koncentracija plazmoje buvo pasiekta po 5 valandų, pusiausvyrinė koncentracija pasiekta 6-ąją – 7-ąją parą. 35 pacientų, vartojusių 600 mg efavirenzo vieną kartą per parą, pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją C_{max} buvo $12,9 \pm 3,7 \mu M$ (29 %), [vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis (SN) (variacijos koeficientas (% VK))] C_{min} – $5,6 \pm 3,2 \mu M$ (57 %) ir AUC – $184 \pm 73 \mu M \cdot val$ (40 %).

Emtricitabinas yra greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1-2 valandų po dozės pavartojimo. 20 ŽIV infekuotų pacientų išgėrus kartotines emtricitabino dozes, per visą 24 valandų dozavimo intervalą pasiekus pusiausvyrinę koncentraciją C_{max} buvo $1,8 \pm 0,7 \mu g/ml$ (vidurkis $\pm$ S.N.) (39 % VK), C_{min} – buvo $0,09 \pm 0,07 \mu g/ml$ (80 %), AUC buvo $10,0 \pm 3,1 \mu g \cdot val/ml$ (31 %).

ŽIV-1 infekuotiems nevalgiusiems pacientams išgėrus vienkartinę 245 mg tenofovro dizoproksilio dozę, maksimali tenofovro koncentracija buvo pasiekta per vieną valandą, o C_{max} ir AUC (vidurkis $\pm$ S.N.) (% VK) vertės atitinkamai buvo $296 \pm 90 ng/ml$ (30 %) ir $2287 \pm 685 ng \cdot val/ml$ (30 %). Nevalgiusiems pacientams išgėrus tenofovro dizoproksilio, tenofovro biologinis prieinamumas buvo maždaug 25 %.

Maisto poveikis

Efavirenzo/emtricitabino/tenofovro dizoproksilio derinio vartojimas valgio metu netirtas.

Vartojant efavirenzo kapsules su labai riebiu maistu vidutinis efavirenzo AUC padidėjo 28 %, o C_{max} 79 %, palyginti su vartojimu nevalgius. Vartojant tenofovro dizoproksilį ir emtricitabiną kartu arba su labai riebiu maistu, arba su lengvu maistu, tenofovro vidutinė AUC padidėjo 43,6 % ir 40,5 %, o C_{max} – 16 % ir 13,5 %, palyginti su vartojimu nevalgius, o emtricitabino ekspozicijos nepakito.

Efavirenzo/emtricitabino/tenofovro dizoproksilio derinio rekomenduojama vartoti nevalgius, nes maistas gali padidinti efavirenzo ekspoziciją, o tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų dažnį (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Numanoma, kad tenofovro ekspozicija (AUC) bus maždaug 30 % mažesnė pavartojus efavirenzo/emtricitabino/tenofovro dizoproksilio derinį esant tuščiam skrandžiui, palyginti su vienu tenofovro dizoproksiliu, kai jis vartojamas valgant (žr. 5.1 skyrių).

Pasiskirstymas

Efavirenzas stipriai (daugiau kaip 99 %) jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, daugiausiai albuminu.

Emtricitabino susijungimas su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* yra mažiau kaip 4 % nepriklausomai nuo koncentracijos, jeigu ji nuo 0,02 iki 200 µg/ml. Suleisto į veną emtricitabino pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg. Išgertas emtricitabinas plačiai pasiskirsto visame organizme. Vidutinis koncentracijų plazmoje ir kraujyje santykis buvo maždaug 1,0, o vidutinis koncentracijų sėkloje ir plazmoje santykis buvo maždaug 4,0.

Tenofoviro susijungimas su žmogaus plazmos arba serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml. Suleisto į veną tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 800 ml/kg. Išgertas tenofovirus plačiai pasiskirsto visame organizme.

Biotransformacija

Tyrimai su žmonėmis ir *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad daugiausiai efavirenzą metabolizuoja CYP sistema iki hidroksilintų metabolitų, kurie paskui gliukuroninami. Šie metabolitai neveikia ŽIV-1. Tyrimų *in vitro* duomenys leidžia teigti, kad CYP3A4 ir CYP2B6 yra pagrindiniai efavirenzą metabolizuojantys izozimai ir kad efavirenzas slopina CYP izozimus 2C9, 2C19 ir 3A4. Tyrimuose *in vitro* efavirenzas neslopina CYP2E1, o CYP2D6 ir CYP1A2 slopina tik esant koncentracijai daug didesnei už kliniškai pasiekiamas koncentracijas.

Efavirenzos ekspozicija plazmoje gali padidėti pacientams, kurie turi CYP2B6 izozimo homozigotinį G516T genetinį variantą. Tokio ryšio klinikinė reikšmė nėra žinoma. Vis dėlto negalima atmesti didesnio dažnio ir sunkumo su efavirenzu susijusių nepageidaujamų reakcijų galimybes.

Nustatyta, kad efavirenzas indukuoja CYP3A4 ir CYP2B6, skatindamas savo paties metabolizmą, o tai kai kuriems pacientams gali būti kliniškai reikšminga. Neinfekuotiems savanoriams, kurie 10 parų vartojo po 200-400 mg per parą, nustatyta (22-42 %) mažesnė, negu numatyta kumuliacija ir trumpesnis galutinis pusinės eliminacijos laikotarpis – 40-55 valandos (vienkartinės dozės pusinės eliminacijos laikotarpis – 52-76 valandos). Taip pat nustatyta, kad efavirenzas indukuoja UGT1A1. Raltegraviro (UGT1A1 substrato) ekspozicija sumažėja, kai yra efavirenzos (žr. 4.5 skyriuje 1 lentelę.). Nors *in vitro* duomenys rodo, kad efavirenzas slopina CYP2C9 ir CYP2C19, pateikta prieštarinių duomenų ir apie šių fermentų substratų ekspozicijos padidėjimą ir sumažėjimą, kartu vartojant su efavirenzu *in vivo*. Suminis bendro vartojimo poveikis neaiškus.

Emtricitabinas metabolizuojamas nedaug. Emtricitabino biotransformacija apima aktyviosios tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofovirus dizoproksilis, nei tenofovirus nėra CYP fermentų substratai. Nei emtricitabinas, nei tenofovirus *in vitro* neslopina vaistinių preparatų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP izoformų, dalyvaujančių vaistinių preparatų biotransformacijoje. Be to, emtricitabinas neslopina fermento uridin-5'-difosfogliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizavimą.

Eliminacija

Efavirenzos galutinis pusinės eliminacijos laikotarpis yra santykinai ilgas: mažiausiai 52 valandos po vienkartinės dozės (taip pat žr. anksčiau aprašyto bioekvivalentiškumo tyrimo duomenis) ir 40-55 valandos po kartotinių dozių. Maždaug 14-34 % žymėtojo efavirenzos dozės išsiskyrė su šlapimu ir mažiau kaip 1 % šios dozės – su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos laikotarpis trunka maždaug 10 valandų. Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % pavartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min.

Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos laikotarpis trunka maždaug 12-18 valandų. Tenofovirus daugiausia šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70-80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų

klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija inkstų kanalėliuose.

Ypatingų pacientų grupių farmakokinetika

Amžius

Efavirenzo, emtricitabino ar tenofoviro farmakokinetikos tyrimai su senyvais pacientais (vyresniais kaip 65 metų amžiaus) nebuvo atlikti.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyrams ir moterims yra panaši. Negausūs duomenys rodo, kad moterims gali būti didesnė efavirenzo ekspozicija, bet neatrodo, kad jos mažiau toleruotų efavirenzą.

Etninė grupė

Negausūs duomenys rodo, kad Azijos ir Ramiojo vandenyno salų pacientams efavirenzo ekspozicija yra didesnė, tačiau jie efavirenzą toleruoja ne blogiau.

Vaikų populiacija

Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio farmakokinetikos kūdikių ar vaikų iki 18 metų amžiaus organizme tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, pavartotų atskiromis farmacinėmis formomis arba kaip efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinys, ŽIV infekuotų pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi organizme farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

Farmakokinetikos rodikliai buvo nustatyti skiriant atskirais vaistiniais preparatais vienkartinės 200 mg emtricitabino arba tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (KrKl) (normali inkstų funkcija, kai KrKl > 80 ml/min.; lengvas inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl - 50-79 ml/min.; vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl - 30-49 ml/min.; sunkus inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl - 10-29 ml/min.).

Vidutinė emtricitabino ekspozicija (% VK) padidėjo nuo 12 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (25 %) tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (6 %) su lengvu, iki 25 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (23 %) su vidutiniu ir iki 34 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (6 %) pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu.

Vidutinė tenofoviro ekspozicija (% VK) padidėjo nuo 2185 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (12 %) pacientams, kurių inkstų funkcija normali, iki 3064 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (30 %) pacientams su lengvu, iki 6009 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (42 %) su vidutiniu ir iki 15985 $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (45 %) pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu.

Pacientams, kuriems yra paskutinė inkstų ligos stadija (PILS) ir yra reikalinga hemodializė, tarp dializių vaistinių preparatų ekspozicija labai padidėja - per 72 valandas iki 53 $\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$ (19 %) emtricitabinui ir per 48 valandas iki 42,857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{val}/\text{ml}$ tenofovirui.

Efavirenzo farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, organizme netirta. Vis dėlto mažiau kaip 1 % efavirenzo dozės pašalinama nepakitusiu pavidalu su šlapimu, todėl tikėtinas minimalus inkstų funkcijos sutrikimų poveikis efavirenzo ekspozicijai.

Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų funkcijos sutrikimų (kreatinino klirensas mažesnis kaip 50 ml/min), efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio skirti nerekomenduojama. Pacientams, turintiems vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų funkcijos sutrikimą, reikia koreguoti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio dozavimo intervalą, tačiau to padaryti neįmanoma vartojant sudėtinę tabletes (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

ŽIV infekuotų pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi organizme efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio farmakokinetika netirta (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio reikia skirti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, Efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio derinio skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių) ir jo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas. Efavirenzo vienkartinės dozės tyrimo metu vienam pacientui, turinčiam sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (*Child- Pugh – Turcotte C klasė*), efavirenzo pusinė eliminacijos trukmė dvigubai pailgėjo, kas rodo gerokai didesnę vaistinio preparato kaupimosi galimybę. Kartotinių efavirenzo dozių tyrimo duomenimis, pacientams, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (*Child - Pugh - Turcotte A klasė*), efavirenzo farmakokinetika reikšmingai nekito, palyginti su kontroline grupe. Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar daro įtaką efavirenzo farmakokinetikai vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (*Child - Pugh – Turcotte B ar C klasė*).

Emtricitabino farmakokinetika HBV neinfekuotų pacientų, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme netirta. Apskritai emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotųjų organizme buvo panaši į sveikų žmonių ir į ŽIV infekuotų pacientų.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo paskirta ŽIV neinfekuotiems pacientams, turintiems skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimų (pagal CPT klasifikaciją). Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Efavirenas

Ikiklinikinių efavirenzo farmakologinio saugumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyta tulžies takų hiperplazija ilgauodegių makakų rūšies beždžionėms, ≥ 1 metus gavusioms efavirenzo dozė, kurios vidutinis AUC buvo maždaug dvigubai didesnis, negu AUC žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę. Nustojus vartoti vaistinį preparatą, tulžies takų hiperplazija praėjo. Žiurkėms pastebėta tulžies takų fibrozė. Neilgalaiškių traukulių pasitaikė kai kurioms beždžionėms, ≥ 1 metus gavusioms efavirenzo dozė, kurios AUC buvo 4-13 kartų didesnis, negu AUC žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę.

Įprastinių genotoksiškumo tyrimų metu nepastebėta efavirenzo mutageniško ar klastogeniško poveikio. Kancerogeniškumo tyrimų metu nustatyti dažnesni kepenų ir plaučių navikų atvejai pelių patelėms, bet ne patinams. Navikų atsiradimo mechanizmas ir galima svarba žmonėms nežinoma. Kancerogeniškumo tyrimai su pelių patiniais ir žiurkių patelėmis kancerogeninio poveikio neparodė.

Reprodukcinio toksiškumo tyrimų metu žiurkėms nustatyta padidėjęs vaisiaus rezorbcijos dažnis. Efavirenzą šeriant žiurkėms ir triušiams apsigimimų nepastebėta. Tačiau ilgauodegių makakų rūšies beždžionėms sušėrus efavirenzo dozė, sukėlusią koncentraciją, panašią į žmonių plazmoje, 3 iš 20 jų vaisių ir naujagimių nustatyti apsigimimai. Vienam vaisiui nustatyta anencefalija, vienas anoftalmija su antriniu liežuvio padidėjimu, kitam – mikrooftalmija, trečiajam – nesuaugęs gomurys.

Emtricitabinas

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviras dizoproksilis

Farmakologinio saugumo ikiklinikinių tenofoviro dizoproksilio tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis

duomenimis, esant ekspozicijai, didesnei ar tokiai pat, kaip skiriant kliniškes dozes, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams ir sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu KMT (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams pasireiškė jaunosms suaugusioms žiurkėms ir šunims, esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusiųjų ekspoziciją. Jaunoms infekuotoms beždžionėms pasireiškė toksinis poveikis kaulams, esant labai didelėms ekspozicijoms (≥ 40 kartų viršijančioms ekspoziciją pacientams), suleidus vaistą po oda. Tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenys parodė, kad galimai antrinis KMT sumažėjimas priklausė nuo fosfatų rezorbcijos sumažėjimo žarnyne.

Atliekant genotoksiškumo tyrimus gauti teigiami rezultatai *in vitro* pelių limfomos tyrime, neaiškūs Ames testo vienos padermės rezultatai ir silpnai teigiamas UDS testas su pagrindiniais žiurkių hepatocitais. Tačiau pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas *in vivo* buvo neigiamas.

Kancerogeniškumo tyrimų metu sušeriant vaistą žiurkėms ir pelėms nustatyti nedažni atvejai dvylikapirštės žarnos navikų pelėms, duodant ypač dideles dozes. Nepanašu, kad šie navikai turėtų kokią nors reikšmę žmonėms.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais neparodė poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui. Tačiau, peri-postnatalinių toksiškumo tyrimų metu, skiriant tenofoviro dizoproksilio patelėms toksiškas dozes, nustatytas sumažėjęs gyvybingumo indeksas ir palikuonių svoris.

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys

Vieno mėnesio ar mažiau trukusiuose šio dviejų komponentų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose nebuvo nustatyta tokinio poveikio padidėjimo, palyginti su tyrimais, atliktais su atskirais derinio komponentais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Natrio laurilsulfatas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Talkas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Tinkamumo laikas po pirmojo atidarymo yra 30 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileniniu vaikų sunkiai atidaromu dangteliu ir karščiu užlydyta plėvele (su aliuminio folija)
Buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių ir su silikagelio sausikliu (talpyklėje).

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

Išorinė dėžutė, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir išorinė dėžutė, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Buteliuką reikia atidaryti vaikų sunkiai atidaromą dangtelį spaudžiant žemyn ir sukant prieš laikrodžio rodyklę.

7. REGISTRUOTOJAS

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praha 10

Čekija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1210/001

EU/1/17/1210/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. liepos 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. gegužės 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzo, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro
dizoproksilio fosfato, atitinkančio 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

30 tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Po pirmojo atidarymo suvartoti per 30 dienų. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas
nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Atidarymo data: [tik ant išorinės pakuotės]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1210/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1210/002 90 (3 x 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC [tik ant išorinės pakuotės]
SN [tik ant išorinės pakuotės]
NN [tik ant išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės efavirenzas/emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis (*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Kaip vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir kam jis vartojamas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje yra trys veikliosios medžiagos, kurios vartojamos gydyti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją.

- Efavirenzas yra nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI)
- Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI)
- Tenofoviras yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI)

Kiekviena iš šių veikliųjų medžiagų, dar žinomų kaip antiretrovirusiniai vaistai, sutrikdo fermentą (atvirkštinę transkriptazę), kuris yra būtinas, kad virusas galėtų daugintis.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gydoma Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija suaugusiems nuo 18 metų ir vyresniems, kurie jau buvo gydyti kitais antiretrovirusiniais vaistais ir kurių ŽIV-1 infekcija yra kontroliuojama mažiausiai tris mėnesius. Pacientas negali būti anksčiau patyręs nesėkmingą ŽIV gydymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** efavirenzui, emtricitabinui, tenofovirui, tenofoviro dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu sergate sunkia kepenų liga;**
- **jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjęs QT intervalas, dėl kurio Jums kyla didelė sunkių širdies ritmo sutrikimų (*Torsade de Pointes*) rizika;**
- jeigu kas nors iš Jūsų šeimos narių (tėvų, senelių, brolių arba seserų) staiga mirė nuo širdies sutrikimo arba jiems nuo gimimo buvo širdies sutrikimų;
- jeigu gydytojas Jums sakė, kad Jums padidėjęs arba sumažėjęs elektrolitų (pvz., kalio arba magnio) kiekis kraujyje;

- **jeigu šiuo metu vartojate** bet kurį iš šių vaistų (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva“):
 - **astemizolą ar terfenadiną** (vartojami gydyti šienligę ar kitas alergijas);
 - **bepiridilį** (vartojamas gydyti širdies ligas);
 - **cisapridą** (vartojamas mažinti rėmens graužimą);
 - **elbasvirą/grazoprevirą** (vartojami hepatitui C gydyti)
 - **skalsių alkaloidus** (pavyzdžiui, ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną ir metilergonoviną) (vartojami migrenai ir klasterinių galvos skausmų gydymui);
 - **midazolamą ar triazolamą** (vartojami, kad padėtų užmigti);
 - **pimozidą, imipraminą, amitriptiliną arba klomipraminą** (vartojami kai kurioms psichikos ligoms gydyti);
 - **jonažoles** (*Hypericum perforatum*) (augalinis preparatas, vartojamas nuo depresijos ir nerimo);
 - **vorikonazolą** (vartojamas gydyti grybelinėms infekcijoms);
 - **flekainidą, metoprololį** (vartojami nereguliariam širdies ritmui koreguoti);
 - **tam tikrų antibiotikų** (makrolidų, fluorochinolonų, imidazolo darinų);
 - **triazolo grupės vaistų nuo grybelio;**
 - **tam tikrų vaistų nuo maliarijos;**
 - **metadoną** (vartojamą priklausomybei nuo opiatų gydyti).

Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nedelsdami pasakykite gydytojui. Šių vaistų vartojimas kartu su Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali sukelti sunkų ar gyvybei pavojingą šalutinį poveikį arba šie vaistai tinkamai neveiks.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

- Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Nors ir vartojate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, Jums vis tiek gali išsivystyti su ŽIV infekcija susijusios infekcijos arba kitos ligos.
- Būtina, kad vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva Jus stebėtų gydytojas.
- **Pasakykite savo gydytojui:**
 - **Jeigu vartojate kitus vaistus,** kurių sudėtyje yra efavirenz, emtricitabino, tenofovro dizoproksilio, tenofovro alafenamido, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio. Kartu su bet kuriuo iš šių vaistų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti draudžiama.
 - **Jeigu sergate ar anksčiau sirgote inkstų liga,** ar jei tyrimai parodė, kad Jūsų inkstų funkcija sutrikusi. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunki inkstų liga, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti nerekomenduojama.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali paveikti Jūsų inkstus. Prieš gydymą gydytojas gali Jums paskirti kraujo tyrimus, norėdamas įvertinti inkstų veiklą. Be to, gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus gydymo metu, norėdamas stebėti inkstų veiklą.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva paprastai nevartojamas su kitais vaistais, kurie gali pažeisti Jūsų inkstus (žr. „Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva“). Jei tai neišvengiama, gydytojas kas savaitę stebės Jūsų inkstų funkciją.

 - **Jeigu Jums yra širdies sutrikimų, pavyzdžiui, sutrikęs elektrinis širdies laidumas, vadinamasis pailgėjęs QT intervalas.**

- **Jeigu esate sirgę psichikos liga**, įskaitant depresiją ir piktnaudžiavimą vaistais ar alkoholiu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasijutote prislėgti, atsirado minčių apie savižudybę ar keistų minčių (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
 - **Jeigu Jums yra buvę konvulsijų (priepuolių ar traukulių)** ar Jūs anksčiau buvote gydomi prieštraukuliniaisiais vaistais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas. Jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų, gydytojui gali reikėti patikrinti prieštraukulinių vaistų kiekį Jūsų kraujyje, norint įsitikinti, ar jis nėra pakitęs vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Gydytojas gali paskirti Jums kitą vaistą nuo traukulių.
 - **Jeigu esate sirgęs kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų liga, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą B ar C, ir gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu, yra didesnė sunkių ir galimai pavojingų gyvybei kepenų sutrikimų rizika. Gydytojas gali atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar gerai veikia Jūsų kepenys arba gali Jums šį vaistą pakeisti kitu. **Nevartokite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, jeigu sergate sunkia kepenų liga** (žr. anksčiau 2 skyriuje „Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti negalima“).
- Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai parinks Jums geriausią gydymo planą. Tenofoviras disoproksilis ir emtricitabinas, dvi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva veikliosios medžiagos, šiek tiek veikia prieš hepatito B virusą, nors emtricitabinas nėra patvirtintas hepatitui B gydyti. Hepatito simptomai gali pasunkėti nutraukus gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Tokiu atveju gydytojas gali reguliariai tirti Jūsų kraują, kad patikrintų, ar gerai dirba Jūsų kepenys (žr. 3 skyrių „Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva“).
- Nepriklausomai nuo to, ar sirgote kepenų liga, ar ne, gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad patikrintų kepenų funkciją.
 - **Jeigu esate vyresni nei 65 metai.** Ištirta nepakankamai vyresnių nei 65 metų pacientų. Jeigu Jūs vyresni kaip 65 metų ir Jums paskirta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, gydytojas rūpestingai Jus stebės.
- **Pradėjus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stebėkite, ar neatsiras:**
 - **Svaigulio, sunkaus užmigimo, mieguistumo, sunkumo susikaupti ar nenormalaus sapnavimo požymių.** Šis šalutinis poveikis gali prasidėti pirmąją ar antrąją gydymo parą ir paprastai po 2–4 savaitių išnyksta.
 - **Bet kokių odos išbėrimo požymių.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali sukelti odos išbėrimą. Jeigu Jūs matote bet kokius sunkaus išbėrimo su pūslėmis ar karščiavimu požymius, liaukitės vartoję Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir iškart kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums buvo pasireiškęs išbėrimas vartojant kitus NNATI, vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali būti didesnė išbėrimo rizika.
 - **Bet kokių uždegimo ar infekcijos požymių.** Kai kuriems pacientams, kuriems yra progresavusi ŽIV infekcija (AIDS) ir kurie yra anksčiau sirgę oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios anksčiau buvusi infekcija gali sukelti uždegimą. Manoma, kad šie simptomai yra dėl organizmo imuninės sistemos atsako pagerėjimo, įgalinančio organizmą kovoti su infekcijomis, kurios gali tūnoti organizme be aiškių simptomų. Jeigu pastebėsite bet kokius infekcijos simptomus, iškart kreipkitės į gydytoją.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai puolant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į gydytoją dėl būtino gydymo.

- **Kaulų sutrikimai.** (pasireiškiantys nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais privedantys prie lūžių) gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo (žr. 4 skyrių, „Galimas šalutinis poveikis“). pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Pasakykite gydytojui, kad sergate osteoporoze, esate patyręs kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.

Vaikams ir paaugliams

- **Neduokite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimas vaikams ir paaugliams netirtas.

Kiti vaistai ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Su tam tikrais vaistais Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti negalima. Jie pateikti 2 skyriaus pradžioje esančiame poskyryje „Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti negalima“. Jame įrašyti kai kurie dažnai vartojami vaistai ir kai kurie augaliniai preparatai (tarp jų ir jonažolės), kurie gali sukelti sunkias sąveikas.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

Be to, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva negalima vartoti su bet kokiais vaistais, kurių sudėtyje yra efavirenz (nebent rekomenduotų gydytojas), emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido, lamivudino arba adefoviro dipivoksilio.

Jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus, **pasakykite gydytojui**. Toliau pateikti kai kurie iš jų, pvz.:

- aminoglikozidai, vankomicinas (bakterinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- foskarnetas, gancikloviras, cidofoviras (virusinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- amfotericinas B, pentamidinas (grybelinių infekcijų gydymui skirti vaistai);
- interleukinas-2 (vartojamas vėžio gydymui);

- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).

Galima Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sąveika ir su kitais vaistais, įskaitant augalinius preparatus pvz., ginkmedžio lapų ekstraktus. Dėl to gali pakisti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva arba kitų vaistų kiekis kraujyje. Tai gali sutrikdyti tinkamą vaistų veikimą arba pasunkinti bet kurį šalutinį poveikį. Esant reikalui, gydytojas gali koreguoti vaisto dozę arba ištirti kiekį Jūsų kraujyje. **Jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:**

- **Vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva su kitais antivirusiniais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino, gali padidėti didanozino kiekis Jūsų kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Reti, kartais mirtini, kasos uždegimo, laktatacidozės (kraujyje per daug pieno rūgšties) atvejai pastebėti tada, kai kartu buvo vartoti vaistai, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Gydytojas rūpestingai apsvaistys, ar gydyti Jus vaistais, kurių sudėtyje yra tenofoviro ir didanozino.
- **Kiti ŽIV infekcijai gydyti vartojami vaistai.** Tai proteazių inhibitoriai: darunaviras, indinaviras, lopinaviras/ritonaviras, ritonaviras arba ritonaviru sustiprintas atazanaviras arba sakvinaviras. Gydytojas į tai atsižvelgs prieš paskirdamas Jums alternatyvius vaistus arba keisdamas proteazės inhibitoriaus dozę. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate maraviroko.
- **Vaistai, vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti:** elbasviras/grazopreviras, glecapreviras/pibrentasviras, sofosbuviras/velpatasviras, sofosbuviras, velpastaviras/voksilapreviras.
- **Vaistai, vartojami riebalų kiekiui kraujyje sumažinti (kitai dar vadinami statinai).** Tai atorvastatinas, pravastatinas, simvastatinas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali sumažinti statinų kiekį Jūsų kraujyje. Gydytojas nustatys Jūsų cholesterolio kiekį ir, jei reikia, pakoreguos Jūsų vartojamo statino dozę.
- **Vaistai, vartojami konvulsijoms ar traukuliams gydyti (prieštraukuliniai vaistai).** Tai karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali sumažinti vaistų nuo traukulių kiekį Jūsų kraujyje. Karbamazepinas gali sumažinti efavirenzo, vienos iš sudedamųjų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dalių, kiekį kraujyje. Gydytojui gali prireikti į tai atsižvelgti skiriant Jums kitą vaistą nuo traukulių.
- **Vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms,** įskaitant tuberkuliozę ir su įgytu imunodeficitu sindromu (AIDS) susijusį *mycobacterium avium* kompleksą, gydyti. Tai klaritromicinas, rifabutinas ir rifampicinas. Gydytojui gali reikėti keisti dozę ar paskirti kitą antibiotiką. Be to, gydytojas gali paskirti Jums papildomą efavirenzo dozę ŽIV infekcijai gydyti.
- **Vaistai, vartojami grybelių infekcijai gydyti (priešgrybeliniai vaistai).** Tai itraconazolas arba pozakonazolas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali sumažinti itraconazolo ar pozakonazolo kiekį kraujyje. Gydytojui gali reikėti į tai atsižvelgti ir paskirti Jums kitą priešgrybelinį vaistą.
- **Vaistai, vartojami maliarijai gydyti.** Tai atovakvonas/proguanilas arba artemeteras/lumefantrinas. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali sumažinti atovakvono/proguanilo arba artemetero/lumefantrino kiekį kraujyje.
- **Hormoninis kontraceptikas, pvz., geriamasis ar injekuojamasis (pvz., Depo-Provera) arba kontraceptinis implantas (pvz., Implanon):** turėtumėte taip pat naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali susilpninti hormoninių kontraceptikų poveikį. Kai kurios moterys, vartojusios efavirenzo, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtinės dalies, ir naudojusios kontraceptinį implantą, pastėjo, nors nebuvo įrodyta, kad efavirenzas gali susilpninti kontracepciją.
- **Sertralinas,** vaistas depresijai gydyti. Gydytojui gali reikėti keisti Jūsų sertralino dozę.
- **Bupropionas,** vaistas depresijai gydyti arba padėti mesti rūkyti. Gydytojui gali prireikti keisti Jūsų bupropiono dozę.

- **Diltiazemas ar panašūs vaistai (vadinami kalcio kanalų blokatoriais).** Kai Jūs pradėsite vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų kalcio kanalų blokatorių dozę.
- **Vaistai, skirti apsaugoti nuo transplantuoto organo atmetimo (dar vadinami imunitetą slopinančiais vaistais),** pvz., ciklosporinas, sirolimuzas ar takrolimuzas. Kai pradėdote arba baigiate gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, gydytojas atidžiai tikrins imunitetą slopinančių vaistų kiekį Jūsų plazmoje ir galbūt patikslins dozę.
- **Varfarinas arba acenokumarolis** (vaistai, naudojami kraujo krešėjimui mažinti), gydytojui gali reikėti keisti varfarino arba acenokumarolio dozę.
- **Ginkmedžio lapų ekstraktas** (augalinis preparatas).
- **Metamizolis,** vaistas skirtas mažinti skausmą ir temperatūrą.
- **Prazikvantelis,** vaistas, vartojamas tam tikroms parazitinėms infekcijoms gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva metu ir 12 savaičių po jo moteriai pastoti negalima.

Gydytojas norėdamas įsitikinti, kad prieš gydymą Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nesate nėščia, gali pareikalausiti iš Jūsų, kad atliktumėte nėštumo testą.

Jeigu galite pastoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojimo metu, Jums reikia naudoti patikimas barjerinės kontracepcijos formas (pavyzdžiui, prezervatyvus) kartu su kitais kontracepcijos metodais, įskaitant geriamuosius kontraceptikus (tabletes) ar kitokius hormoninius kontraceptikus (pavyzdžiui, implantus ar injekcijas). Efavirenzas, viena iš Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva veikliųjų medžiagų, baigus gydymą kuriam laikui gali išlikti Jūsų kraujyje, todėl, kaip aprašyta pirmiau, Jūs turite ir toliau vartoti kontraceptines priemones dar 12 savaičių baigus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Jeigu esate nėščia ar ketinate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. Jeigu esate nėščia, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartoti galite tik tokiu atveju, jeigu Jūs ir Jūsų gydytojas nusprendė, kad to neabejotinai reikia.

Nėštumo metu efavirenz vartojusių gyvūnų vaisiams ir moterų kūdikiams stebėti sunkūs apsigimimai.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jei Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Gydymosi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva metu nežindykite. Tiek ŽIV, tiek Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamosios dalys gali patekti į motinos pieną ir stipriai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti** su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gali sukelti svaigulį, mieguistumą ar pabloginti dėmesingumą. Jeigu jaučiate tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų ar mašinų.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtyje yra natrio
Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

Viena tabletė, vartojama per burną vieną kartą per parą. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva reikia nuryti nevalgius (dažniausiai tai reiškia, kad 1 valandą prieš arba 2 valandos po valgio), geriausia prieš miegą. Tai gali sušvelninti tam tikrą nepageidaujamą poveikį (pvz. svaigulį ar mieguistumą). Nurykite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tabletę nesukramtę, užgerdami vandeniu.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva reikia vartoti kiekvieną dieną.

Jeigu Jūsų gydytojas nusprendė nutraukti kurios nors vienos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamosios dalies vartojimą, ŽIV infekcijos gydymui efavirenzas, emtricitabinas ir (arba) tenofoviras dizoproksilis Jums gali būti paskirti atskirai arba kartu su kitais vaistais.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas

Buteliuką atidarykite vaikų sunkiai atidaromą dangtelį spausdami žemyn ir sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę.

Ką daryti pavartojus per didelę Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dozę?

Jeigu Jūs atsitiktinai išgėrėte per daug Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablečių, Jums gali padidėti šio vaisto nepageidaujamo poveikio rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Patarimo kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausią greitosios pagalbos skyrių. Turėkite su savimi tablečių buteliuką, kad galėtumėte lengvai parodyti, ko Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Svarbu nepraleisti nė vienos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dozės.

Jeigu pamiršote pavartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dozę ir dar nepraejo 12 valandų nuo to laiko, kai įprastai geriate dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik galite, o kitą tabletę gerkite įprastu metu.

Jeigu jau beveik atėjo laikas kitai dozei (iki jos vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų), praleistos tabletės nebeįgerkite. Palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu išvėmėte tabletę (per 1 valandą po Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva suvartojimo), turite gerti kitą tabletę. Nelaukite, kol ateis laikas kitai dozei. Jeigu vėmėte vėliau, nei po 1 valandos po Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva suvartojimo, kitos tabletės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Nepasitarę su savo gydytoju nenustokite vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sustabdymas gali rimtai pakenkti Jūsų atsakui į būsimą gydymą. Jeigu nebevartojote Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, prieš pradėdami vėl vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tabletes pasakykite savo gydytojui. Jeigu turite problemų arba reikia koreguoti dozę, Jūsų gydytojas atsižvelgs į tai skirdamas atskiras Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamąsias dalis.

Kai Jums lieka nebedaug Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablečių, įsigykite jų iš savo gydytojo ar vaistininko. Tai labai svarbu, nes virusų kiekis gali pradėti didėti, jei nors ir trumpam vaisto nebevartojate. Virusas gali tapti atsparesnis gydymui.

Jeigu esate infekuotas ŽIV ir hepatito B virusu yra ypač svarbu nesustabdyti gydymo Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, prieš tai nepasitarus su gydytoju. Kai kurių pacientų kraujo tyrimai ar simptomai parodė, kad sustabdžius gydymą emtricitabinu ar tenofoviro dizoproksiliu (dviem iš trijų Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudedamųjų dalių) jų hepatito eiga pablogėjo. Nustojus vartoti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, gydytojas gali rekomenduoti atnaujinti hepatito B gydymą. Jums gali reikėti 4 mėnesius po gydymo nutraukimo reguliariai atlikti kraujo tyrimus, norint patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys. Kai kuriems pacientams su pažengusia kepenų liga ar ciroze nerekomenduojama nutraukti gydymo, nes tai gali pabloginti hepatitą, kas gali būti grėsminga gyvybei.

Nedelsdami pasakykite gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, atsiradusius nutraukus gydymą, ypač apie tuos, kuriuos siejate su hepatito B infekcija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis: nedelsiant praneškite gydytojui

- **Pieno rūgšties acidozė** (pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje) **yra retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų) bet sunkus šalutinio poveikio reiškinys, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Laktatacidozės požymiai gali būti šie:
 - gilus ir dažnas kvėpavimas;
 - mieguistumas;
 - šleikštulys (pykinimas), vėmimas ir skrandžio skausmas.

Jeigu manote, kad Jums gali būti pieno rūgšties acidozė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas), kurios gali sukelti sunkias odos reakcijas (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, daugiaformė raudonė; žr. 2 skyrių);
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- elgesys, susijęs su pykčiu, mintys apie savižudybę, keistos mintys, paranoja, negalėjimas aiškiai mąstyti, bloga nuotaika, realiai nesančių daiktų matymas ar girdėjimas (haliucinacijos), bandymai nusižudyti, asmenybės pokyčiai (psichozė), katatonija (būklė, kai pacientas tam tikrą laiką būna nejudrus ir nekalba);
- kasos uždegimo sukeltas pilvo (skrandžio) skausmas;
- užmaršumas, sumišimas, priepuoliai (traukuliai), nerišli kalba, tremoras (drebėjimas);
- dėl kepenų uždegimo atsiradęs odos ar akių pageltimas, niežulys ar pilvo (skrandžio) skausmas;
- inkstų kanalėlių pažeidimas.

Šalutinis poveikis psichikai, be anksčiau išvardyto, gali būti deliuzija (klaidingi įsitikinimai), neurozė. Kai kurie pacientai nusižudė. Šie reiškiniai dažniau pasitaiko tiems, kurie jau sirgo psichikos liga. Visada nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pajutote šiuos simptomus.

Nepageidaujamas poveikis kepenims. Jeigu esate infekuoti ir hepatito B virusu, nutraukus gydymą Jums gali pablogėti hepatito simptomai (žr. 3 skyrių).

Retai šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- kepenų nepakankamumas, kai kuriais atvejais mirtinas ar užsibaigiantis kepenų persodinimu. Dažniausiai tai atsitinka tiems pacientams, kurie jau serga kepenų liga, tačiau yra gauta pranešimų apie kepenų nepakankamumą pacientams, nesirgusiems kepenų liga;
- inkstų uždegimas, gausus šlapinimasis ir troškulys;
- skausmas nugaroje dėl inkstų pakenkimo, įskaitant inkstų nepakankamumą. Gydytojas galės atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų inkstai gerai veikia;
- kaulų suminkštėjimas (pasireiškiantis kaulų skausmais ir kartais kaulų lūžiais) kurį gali sukelti inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas;
- kepenų suriebėjimas.

Jeigu manote, kad Jums pasireiškė bet kuris iš išvardytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, pasakykite gydytojui.

Dažniausias šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sąaugulys, galvos skausmas, viduriavimas, šleikštylis (pykinimas), vėmimas;
- bėrimai (įskaitant bėrimą raudonais taškeliais ar dėmėmis, kartais su pūslelėmis ir odos patinimu), kurie gali būti alerginės reakcijos;
- silpnumas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimą;
- kraujyje padidėjusį kreatinazės kiekį, kuris gali sukelti raumenų skausmą ir silpnumą.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginės reakcijos;
- koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai;
- nerimas ar depresija;
- sunkumas užmigti, nenormalūs sapnai, sunkumas susikaupti, mieguistumas;
- skausmas, skrandžio skausmas;
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, pilvo pūtimu, gausiu dujų išėjimu (dujų susikaupimu žarnyne);
- apetito netekimas;
- nuovargis;
- niežulys;
- odos spalvos pokyčiai, tarp jų odos patamsėjimas, dažnai prasidedantys ant rankų ar padų;
- kaulų masės sumažėjimas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- mažą baltųjų kraujo kūnelių skaičių (sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius gali didinti Jūsų polinkį infekcijai);
- kepenų ir kasos sutrikimus;
- padidėjusį riebiųjų rūgščių (trigliceridų), bilirubino ar cukraus kiekį kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas ar silpnumas;
- anemija (mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis);
- sukimosi ar svyravimo jausmas (galvos sukimasis), spengimas, skambėjimas ir kitokie pastovūs garsai ausyse;
- neryškus matymas;

- šaltkrėtis;
- krūtų padidėjimas vyrams;
- sumažėjęs lytinis potraukis;
- veido paraudimas;
- burnos sausumas;
- padidėjęs apetitas.

Be to, tyrimai gali parodyti:

- kalio kiekio sumažėjimą kraujyje;
- kreatinino kiekio padidėjimą kraujyje;
- baltymą šlapime;
- cholesterolio kiekio padidėjimą kraujyje.

Dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo galimas raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (su skausmais kauluose ir kartais lūžiais), raumenų skausmas, raumenų silpnumas ir kalio ar fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- niežintis bėrimas odoje, sukeltas reakcijos į saulės šviesą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Po pirmojo atidarymo suvartoti per 30 dienų. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra efavirenzas, emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis. Kiekvienoje Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fosfato, atitinkančio 245 mg tenofoviro dizoproksilio.
- Pagalbinės medžiagos tabletėje yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hiprolioze, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, talkas.
- Pagalbinės medžiagos tabletės plėvelėje yra polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva plėvele dengtos tabletės rausvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tiekama buteliukais po 30 tablečių (su silikagelio sausikliu, kuris turi būti laikomas buteliuke, kad padėtų apsaugoti Jūsų tabletes). Silikagelio sausiklis yra atskiroje talpyklėje, jo praryti negalima.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

Išorinė dėžutė, kurioje yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir išorinė dėžutė, kuriose yra 3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 5395025
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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.