

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza (*efavirenzum*), 200 mg emtricitabīna (*emtricitabinum*) un tenofovīra disoproksila fosfātu, kas atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila (*tenofovirum disoproxilum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Rozā, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, kuras izmērs ir aptuveni 20,0 x 10,7 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fiksētu devu kombinācija. Tā paredzēta cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuriem ar pašreizējo kombinēto pretretrovīrusu terapiju novēro viroloģisko supresiju līdz HIV-1 RNS līmenim < 50 kopijas/ml. Pacienti nedrīkst būt bijusi neveiksmīga neviena iepriekšējā pretretrovīrusu terapija un nedrīkst būt ļaundabīgi vīrusu celmi ar mutācijām, kas rada rezistenci pret ikvienu no trim Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva aktīvajām vielām (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ieguvumu no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas lietošanas pamato 48 nedēļu dati no klīniskā pētījuma, kur pacientiem ar stabilu vīrusu supresiju kombinēto pretreroivīrusu terapiju nomainīja uz efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pašreiz nav pieejami dati no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas klīniskajiem pētījumiem iepriekš nekad neārstētiem pacientiem vai grūti ārstējamiem pacientiem.

Nav pieejami dati par efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanu kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva deva ir viena tablete perorāli vienu reizi dienā.

Ja pacients izlaidis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva devas lietošanu 12 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva deva, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk nākamā devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš paredzētā lietošanas laika un gandrīz ir pienācis laiks

nākamajai devai, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ieņemšanas pacientam sākas vemšana, ir jālieto otra tablete. Ja pacientam sākas vemšana pēc vairāk nekā 1 stundu pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas, otra deva nav jālieto.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva iesaka lietot tukšā dūšā, jo pārtikas produkti var pastiprināt efavirenza iedarbību un var palielināt nevēlamo blakusparādību biežumu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus). Lai uzlabotu efavirenza panesību pret nevēlamām blakusparādībām nervu sistēmā, zāles iesaka lietot pirms gulētiešanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir sagaidāms, ka pēc efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas lietošanas tukšā dūšā tenofovīra iedarbība (AUC) samazināsies par aptuveni 30%, salīdzinot ar tenofovīra disoproksilu atsevišķi, kad tas lietots ar pārtiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīnisko datu skaidrojums par farmakokinētiskās iedarbības samazināšanos nav pieejams. Sagaidāms, ka pacientiem ar vīrusu supresiju šīs samazināšanās klīniskā nozīme varētu būt ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja jāpārtrauc ārstēšana ar kādu no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļām vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila preparāti. Lūdzu skatīt šo zāļu aprakstus.

Ja ārstēšana ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tiek pārtraukta, jāievēro, ka efavirenzam ir garš eliminācijas pusperiods (skatīt 5.2. apakšpunktu) un garš tenofovīra un emtricitabīna intracelulārais pusperiods. Tā kā šie rādītāji pacientiem atšķiras un jāņem vērā iespējamā rezistences attīstība, jāievēro HIV vadlīnijas, ņemot vērā arī atcelšanas iemeslu.

Devas pielāgošana

Ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lieto kopā ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, var apsvērt papildus lietot efavirenzu 200 mg/dienā (kopā 800 mg) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva gados vecākiem pacientiem ir jānozīmē piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva neiesaka lietot pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCl) < 50 ml/min). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešams pielāgot emtricitabīna un tenofovīra disoproksila devu lietošanas starplaiku, ko nevar izdarīt ar kombinēto tableti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Pacientus ar vieglu aknu slimību (A klase pēc Child-Pugh-Turcotte (CPT)) var ārstēt ar parastajām ieteiktajām efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas devām (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības, īpaši ar efavirenza lietošanu saistītie nervu sistēmas simptomi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanu pārtrauc pacientiem ar vienlaikus HIV un HBV infekciju, šie pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās hepatīta paasināšanās pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ieteicams lietot reizi dienā norīt nesakožot, uzdzerot ūdeni.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc CPT) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, midazolāmu, tiazolāmu, pimozīdu, bepridīlu vai melnā rudzu grauda alkaloidiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīru). Efavirensa konkurence ar citohroma P450 (CYP) 3A4 enzīmu var inhibēt šo medikamentu metabolismu un radīt nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu nelabvēlīgu reakciju (piemēram, sirds aritmijām, ilgstošai sedācijai vai elpošanas nomākumam) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru, jo ir paredzams, ka elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā būtiski samazināsies. Šī ietekme ir saistīta ar efavirensa rosinātu CYP3A4 vai P-gp indukciju, kas var izraisīt elbasvīra/grazoprevīra terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar vorikonazolu. Efavirens nozīmīgi pazemina vorikonazola koncentrāciju plazmā, tai pat laikā arī vorikonazols nozīmīgi paaugstina efavirensa koncentrāciju plazmā. Tā kā Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir fiksētu devu kombinēts produkts, efavirensa devu nevar izmainīt (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar zaļu līdzekļiem, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo pastāv risks, ka samazināsies koncentrācija plazmā, un samazināsies efavirensa klīniskais efekts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana pacientiem ar:

- pēkšņu nāvi vai iedzimtu QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā ģimenes anamnēzē vai kādu citu klīnisko stāvokli, kas zināms kā QTc intervālu pagarinošs,
- simptomātisku sirds aritmiju anamnēzē vai ar klīniski nozīmīgu bradikardiju, vai sastrēguma sirds mazspēju, ko papildina samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija,
- smagiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem, piem., hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju.

Vienlaikus lietošana ar zālēm, kas zināmas kā QTc intervālu pagarinošas (proaritmiskas).

Šīs zāles ietver:

- IA un III klases pretaritmijas līdzekļus,
- neiroleptiskos līdzekļus, antidepresantus,
- noteiktas antibiotikas, ieskaitot dažas šādu klašu zāles: makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu un triazola pretsēnīšu līdzekļus,
- noteiktus nesevadīvus antihistamīnus (terfenadīnu, astemizolu),
- cisaprīdu,
- flekainīdu,
- noteiktus pretmalārijas līdzekļus,
- metadonu (skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošana kopā ar citām zālēm

Tā kā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir fiksētu devu kombinācija, to nedrīkst lietot vienlaikus ar citām zālēm, kas satur tās pašas aktīvās vielas – emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur efavirenzu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Līdzību dēļ ar emtricitabīnu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaikus ar tādiem citādiem analogiem kā lamivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaikus ar adefovīra dipivoksilu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un didanozīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, jo ir sagaidāms, ka pēc efavirenza lietošanas velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija plazmā mazināsies un izraisīs sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra terapeitiskās ietekmes samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pašlaik nav pieejami dati par efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila drošumu un efektivitāti kombinācijā ar citiem pretretrovirāliem līdzekļiem.

Vienlaicīga lietošana kopā ar Ginkgo biloba ekstraktu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pāreja no PI balstītas pretretrovirālas shēmas

Pašlaik pieejamie dati norāda uz tendenci, ka pacientiem, kuru pretretrovīrusu ārstēšana balstās uz PI, pāreja uz efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu var samazināt atbildes reakciju uz terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jāuzrauga vīrusu slodzes palielināšanās, jo efavirenza un proteāzes inhibitoru drošuma profils blakusparādību ziņā atšķiras.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri lieto efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu vai jebkuru citu pretretrovīrusu terapiju, var attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ pacienta rūpīga klīniskā novērošana jāveic ārstam, kuram ir pieredze ar HIV saistītu slimību ārstēšanā.

Pārtikas ietekme

Lietojot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu kopā ar pārtiku, var pastiprināties efavirenza iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva iesaka lietot tukšā dūšā, vislabāk pirms gulētiešanas.

Aknu slimība

Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila farmakokinētika, drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām (skatīt 5.2. apakšpunktu) nav noteikta.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir kontraindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) un nav ieteicama pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem nepietiekamas informācijas dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā efavirenz galvenokārt metabolizējas ar CYP sistēmu, jāievēro piesardzība, nozīmējot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pacientiem ar viegliem aknu darbības

traucējumiem. Šādiem pacientiem rūpīgi jānovēro efavirena izraisītās blakusparādības, īpaši nervu sistēmas simptomi. Lai novērtētu aknu slimību, regulāri jāveic laboratoriska izmeklēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (CART) laikā biežāk rodas aknu darbības traucējumi, tāpēc šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja novēro aknu slimības paasināšanos vai seruma transamināzes ilgstoši pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 5 reizes, jāizvērtē no efavirena/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila terapijas gūtais labums salīdzinājumā ar iespējamo nozīmīgo hepatotoksicitātes risku.

Šādiem pacientiem jāapsver iespēja ārstēšanu uz laiku pārtraukt, vai pavisam pārtraukt zāļu lietošanu. (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas izraisa aknu toksicitāti, rekomendē kontrolēt aknu enzīmus.

Aknu problēmas

Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par aknu mazspēju pacientiem ar iepriekš neesošu aknu slimību vai citiem nosakāmiem riska faktoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver aknu enzīmu kontrolēšana pacientiem neatkarīgi no iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem.

Pacienti ar HIV un B hepatīta (HBV) vai C hepatīta (HCV) vīrusa vienlaikus infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kas tiek ārstēti ar CART, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu blakusparādību risks.

Ārstiem jāievēro spēkā esošās HIV ārstēšanas vadlīnijas, lai optimāli ārstētu HIV infekciju pacientiem ar vienlaikus HBV infekciju.

Veicot vienlaicīgu pretvīrusu terapiju pret B vai C hepatītu, lūdzu, skatiet arī atbilstošos šo zāļu aprakstus.

Efavirena/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila drošums un efektivitāte hroniskas HBV infekcijas ārstēšanā nav noteikta. Emtricitabīnam un tenofoviram atsevišķi un kombinācijā farmakodinamikas pētījumos pierādīta aktivitāte pret HBV (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ierobežota klīniskā pieredze liecina, ka, lietojot kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietvaros HIV infekcijas kontrolei, emtricitabīnam un tenofovirā disoprosilam piemīt pret-HBV iedarbība. Efavirena/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri sirgst ar HIV apvienojumā ar HBV, var izraisīt smagu, akūtu hepatīta saasinājumu. Pacienti, kuri inficēti vienlaikus ar HIV un ar HBV infekciju un kuri pārtrauc efavirena/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz četrus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovirā disoprosilu. Nepieciešamības gadījumā jāatjauno B hepatīta ārstēšana. Pacientiem ar progresējošu aknu saslimšanu, ieskaitot cirozi, nav ieteicama terapijas pārtraukšana, jo hepatīta turpmākā ārstēšana var novest pie aknu funkciju dekompensācijas.

QTc intervāla pagarināšanās

Ar efavirena lietošanu ir novērota QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar paaugstinātu *Torsade de Pointes* risku vai, kuri lieto zāles ar zināmu *Torsade de Pointes* risku, apsveriet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alternatīvas.

Psihiatriskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēti ar efavirenu, ir novērotas psihiatriskas nevēlamas blakusparādības. Pacientiem, kam anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks nopietnu psihiatrisko blakusparādību risks. Sevišķi smagu depresiju biežāk novēroja pacientiem ar depresiju anamnēzē. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši arī ziņojumi par smagu depresiju, pašnāvību, murgiem, psihozei līdzīgu uzvedību un katatoniju. Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu gadījumā, ja parādās tādi

simptomi kā smaga depresija, psihoze vai pašnāvības tieksme, lai izvērtētu iespējamo simptomu saistību ar efavirenza lietošanu un terapijas turpināšanas risku un labumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nervu sistēmas simptomi

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirenza dienā, bieži novēroja tālāk uzskaitītās, un ne tikai šīs, nelabvēlīgas blakusparādības kā reiboni, bezmiegu, miegainību, traucētas koncentrēšanās spējas un murgainus sapņus. Reiboni novēroja arī emtricitabīna un tenofovīra disoproksila klīniskajos pētījumos. Emtricitabīna klīniskajos pētījumos tika ziņots par galvassāpēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar efavirenza lietošanu saistītie nervu sistēmas simptomi parasti sākas ārstēšanas pirmajā vai otrajā dienā un izzūd pēc pirmajām divām līdz četrām nedēļām. Pacienti jāinformē, ka, ja šādi simptomi ir parādījušies, tie ar vislielāko varbūtību izzudīs, turpinot ārstēšanu, un tie neliecina par retāk sastopamu psihisku traucējumu sākumu.

Krampji

Pacientiem, kuri lietoja efavirenzu, krampjus novēroja reti, galvenokārt gadījumos, kad anamnēzē jau bijušas krampju lēkmes. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem pretkrampju medikamentus, kas primāri metabolizējas aknās, kā, piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu, nepieciešama periodiska plazmas līmeņa monitorēšana. Medikamentu mijiedarbības pētījumā, lietojot karbamazepīnu kopā ar efavirenzu (skatīt 4.5. apakšpunktu), karbamazepīna līmenis plazmā samazinājās. Jāievēro piesardzība, ja pacientam anamnēzē ir krampju lēkmes.

Nieru darbības traucējumi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva neiesaka lietot pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min). Pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešams pielāgot emtricitabīna un tenofovīra disoproksila devu, ko nevar izdarīt ar kombinēto tableti (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Jāizvairās no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas, ja vienlaikus vai nesen lietoti nefrotoksiski medikamenti. Ja nevar izvairīties no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanas kopā ar nefrotoksiskiem līdzekļiem (piemēram, aminoglikozīds, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs, interleikīns-2), katru nedēļu jākontrolē nieru funkcija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sākot lietot augstas devas vai vairākus nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disoproksilu, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vienlaikus ar NPL, atbilstoši jāpārbauda nieru darbība.

Klīniskajā praksē, lietojot tenofovīra disoproksilu, ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu nieru tubulopātiju (tostarp Fankoni sindromu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas uzsākšanas ir ieteicama kreatinīna klīrensa noteikšana visiem pacientiem, un pacientiem bez nieru darbības riska faktoriem nieru funkcijas monitorēšana (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā) pēc divām līdz četrām ārstēšanas nedēļām, pēc trīs mēnešu ārstēšanas un pēc tam ik pēc trīs līdz sešiem mēnešiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem anamnēzē vai pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku nepieciešama biežāka nieru darbības kontrole.

Ja fosfātu līmenis serumā ir < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 50 ml/min, pacientiem, kas saņem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu par proksimālu nieru tubulopātiju). Tā kā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir kombinēts produkts un atsevišķu sastāvdaļu dozēšanas intervālus nevar mainīt, ārstēšana ar

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jāpārtrauc pacientiem ar apstiprinātu kreatinīna klīrensu < 50 ml/min vai fosfātu līmeņa pazemināšanos serumā līdz < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas pārtraukšanas iespēja. Ja jāpārtrauc ārstēšana ar kādu no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļām vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila preparāti.

Iedarbība uz kauliem

Kaulu bojājumi, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīti ar tenofovīra disoproksila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tenofovīra disoproksils var arī izraisīt kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanos. 144 nedēļas ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā (GS-99-903), kurā salīdzināja tenofovīra disoproksilu ar stavudīnu kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenzu ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš nekad neārstētiem pacientiem, abās terapijas grupās novēroja nelielu KMB samazināšanos gūžā un mugurkaulā. 144. nedēļā kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanās mugurkaulā un kaulu biomarkieru pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija stipri izteiktākas tenofovīra disoproksila terapijas grupā. Līdz 96. nedēļai KMB samazināšanās gūžā bija stipri izteiktākas šajā grupā. Taču 144 nedēļu laikā šajā pētījumā nekonstatēja palielinātu lūzumu risku vai klīniski nozīmīgu kaulu bojājumu pazīmes.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsgrīzuma) visizteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoproksilu kā daļu no papildinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disoproksila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoproksila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozī, kuriem ir augsts lūzumu risks, jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Ja rodas aizdomas par kaulu bojājumiem vai tādi tiek konstatēti, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

Ādas reakcijas

Ziņots par viegliem-mēreniem izsitumiem, lietojot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva aktīvās vielas katru atsevišķi. Izsitumi, ko izraisa efavirenz, turpinot ārstēšanu parasti izzūd. Piemēroti antihistamīna līdzekļi un/vai kortikosteroīdi var uzlabot panesību un paātrināt izsitumu izzušanu. Nopietni izsitumi, ko pavada tūlznū veidošanās, mitra ādas lobīšanās vai izcūlojumi, ir ziņoti mazāk nekā 1% ar efavirenzu ārstēto pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daudzformu eritēmu vai Stīvensa-Džonsona sindromu novēroja aptuveni 0,1% pacientu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana jāpārtrauc pacientiem ar nopietniem izsitumiem, ko pavada tūlznū veidošanās, ādas lobīšanās, gļotādas iesaistīšanās procesā vai drudzis. Efavirenza lietošanas pieredze pacientiem, kuri pārtrauca lietot citus NNRTI klases pretretrovīrusu medikamentus, ir ierobežota. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nav ieteicama pacientiem, kuriem, lietojot NNRTI, bijusi dzīvībai bīstama ādas reakcija (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms).

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa (*Graves*) slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgs un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Osteonekroze

Lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss), tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART. Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kustības kļūst apgrūtinātas, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Pacienti ar HIV-1 ļaundabīgām mutācijām

Jāizvairās no efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas pacientiem ar HIV-1 K65R, M184V/I vai K103N mutācijām (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācija nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem ir pavājināta aknu vai nieru funkcija, tāpēc ir jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva satur efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu, jebkura mijiedarbība, ko novēro ar katru aktīvo vielu atsevišķi, var būt arī

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas laikā. Mijiedarbības pētījumi ar šīm aktīvajām vielām veikti tikai pieaugušajiem.

Tā kā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir fiksētu devu kombinācija, to nedrīkst lietot kopā ar citiem medikamentiem, kas satur efavirenz, emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur efavirenz, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Līdzību dēļ ar emtricitabīnu, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaikus ar tādiem citidīna analogiem kā lamivudīnu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot kopā ar adefovīra dipivoksilu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

Efavirenz *in vivo* inducē CYP3A4, CYP2B6 un UGT1A1. Vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, var būt pazemināta koncentrācija plazmā, ja tās tiek lietotas vienlaicīgi ar efavirenz. Efavirenz var būt CYP2C19 un CYP2C9 induktors; tomēr *in vitro* tika novērota arī inhibīcija un tāpēc, lietojot vienlaikus ar šo enzīmu substrātiem, kopējā ietekme nav skaidra (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Efavirenza lietošana vienlaicīgi ar metamizolu, kas ir metabolizējošo enzīmu, tostarp CYP2B6 un CYP3A4 inducētājs, var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un potenciāli mazināt to klīnisko efektivitāti. Tāpēc, lietojot efavirenz vienlaicīgi ar metamizolu, ieteicams ievērot piesardzību; atbilstoši jāuzrauga klīniskā atbildes reakcija un/vai zāļu līmenis.

Efavirenza iedarbība var palielināties, ja to lieto kopā ar zālēm (piemēram, ritonavīru) vai uzturu (piemēram, greipfrūtu sulu), kas inhibē CYP3A4 vai CYP2B6 aktivitāti. Vielas vai augu valsts preparāti (piemēram, *Ginkgo biloba ekstrakti* un asinszāle), kas inducē šos enzīmus, var izraisīt efavirenza koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Vienlaicīga lietošana kopā ar asinszāli ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginkgo biloba* ekstraktiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumi *in vitro* un klīniskie farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi liecināja, ka CYP mediētās mijiedarbības iespēja ar citiem medikamentiem, kurā iesaistīti emtricitabīns un tenofovīra disoproksils, ir neliela.

Kanabionīdu testu iedarbība

Efavirenz nepiesaistās kanabionīdu receptoriem. Ir ziņots par viltus pozitīviem urīna kanabionīdu testa rezultātiem dažās skrīninga pārbaudēs ar HIV neinficētām un inficētām personām, kas saņēma efavirenz. Šādos gadījumos tiek rekomendēts veikt apstiprinošus testus ar specifiskāku metodi, piemēram, gāzes hromatogrāfiju/masas spektrometriju.

Vienlaicīgas lietošanas kontrindikācijas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, midazolāmu, triazolāmu, pimoziīdu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu), jo to metabolisma kavēšana var izraisīt nopietnas, dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Elbasvīrs/grazoprevīrs

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

Vorikonazols

Efavirenz un vorikonazolu standarta devās vienlaikus lietot nedrīkst. Tā kā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir fiksētu devu kombinācija, efavirenza devu mainīt nevar; tādēļ vorikonazolu nedrīkst lietot kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

Asinszāle (Hypericum perforatum)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot kopā ar asinszāli vai augu valsts preparātiem, kas satur asinszāli. Lietojot vienlaikus ar asinszāli, var samazināties efavirenza līmenis plazmā, jo asinszāle inducē zāles metabolizējošos enzīmus un/vai transportolbaltumus. Ja pacients jau lieto asinszāli, tās lietošana jāpārtrauc, jāpārbauda vīrusu līmenis un, ja iespējams, jānosaka efavirenza koncentrācija. Pārtraucot asinszāles lietošanu, efavirenza līmenis var palielināties. Asinszāles inducējošā ietekme var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

QT intervālu pagarinošas zāles

Kontrindicēta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vienlaikus lietošana ar zālēm, kas zināmas kā QTc intervālu pagarinošas un var izraisīt *Torsade de Pointes*, piemēram, IA un III klases pretaritmijas līdzekļi, neiroleptiskie līdzekļi, antidepressanti, noteiktas antibiotikas, ieskaitot dažas šādu klašu zāles: makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu un triazola pretsēnīšu līdzekļus, noteikti neseidatīvie antihistamīni (terfenadīns, astemizols), cisaprīds, flekainīds, noteikti pretmalārijas līdzekļi, metadons (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaikus lietot neiesaka

Atazanavīrs/ritonavīrs

Pieejamie dati nav pietiekami, lai noteiktu atazanavīra/ritonavīra un efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas dozēšanas rekomendācijas. Tādēļ atazanavīru/ritonavīru un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Didanozīns

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un didanozīnu kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Sofosbuvīrs/velpatasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru kopā lietot neiesaka (skatīt 4.4. apakšpunktu un 1. tabulu).

Medikamenti, kas izdalās caur nierēm

Tā kā emtricitabīns un tenofovīrs galvenokārt izdalās caur nierēm, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kopā ar citiem medikamentiem, kas pavājina nieru funkciju vai konkurē ar aktīvo tubulāro sekrēciju (piemēram, cidofovīrs), var palielināt emtricitabīna, tenofovīra un/vai vienlaikus lietotu medikamentu koncentrāciju serumā.

Jāizvairās Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietot vienlaikus ar nefrotoksiskiem medikamentiem vai neilgi pēc tiem. Tālāk uzskaitīti daži, bet ne visi šie medikamenti: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Prazikvantels

Prazikvantela vienlaicīga lietošana ar efavirenzu nav ieteicama, jo ievērojami samazinās prazikvantela koncentrācija plazmā un pastāv ārstēšanas neveiksmes risks, ko izraisa efavirenza pastiprināta metabolizēšanās aknās. Ja ir nepieciešams lietot šādu zāļu kombināciju, var apsvērt prazikvantela devas palielināšanu.

Cita mijiedarbība

Mijiedarbība starp Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vai to aktīvo(-ajām) sastāvdaļu(-ām) un citām zālēm uzskaitīta zemāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔”, divas reizes dienā ar “b.i.d.”, vienu reizi dienā ar “q.d.” un vienu reizi ik pēc 8 stundām “q8h”). Iekavās norādīts 90% ticamības intervāls, ja piemērojams.

1. tabula. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vai to atsevišķo sastāvdaļu un citu medikamentu mijiedarbība

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Līdzekļi pret HIV vīrusu		
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Atazanavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 42 līdz ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 līdz ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 līdz ↑ 10)</p> <p>Atazanavīra/ritonavīra lietošana kopā ar tenofovīru pastiprināja tenofovīra iedarbību. Augstāka tenofovīra koncentrācija var potencēt ar tenofovīra lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, nieru slimības ieskaitot.</p>	Atazanavīru/ritonavīru un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kopā lietot neiesaka.
<p>Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., visus lietojot ēšanas laikā)</p> <p>Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., visus lietojot ēšanas laikā)</p>	<p>Atazanavīrs (vakarā): AUC: ↔* (↓ 9% līdz ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 līdz ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 līdz ↓ 51)</p> <p>Atazanavīrs (vakarā): AUC: ↔*/** (↓ 10% līdz ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% līdz ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 līdz ↑ 49) (CYP3A4 indukcija).</p> <p>* Salīdzinot ar atazanavīra 300 mg/ritonavīra 100 mg q.d. lietošanu vakarā bez efavirenza. Šī atazanavīra C_{min} samazināšanās var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. ** Pamatojoties uz vēsturisku salīdzinājumu.</p> <p>Efavirenza lietošana vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru nav ieteicama.</p>	
Atazanavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Darunavīrs/ritonavīrs/ efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *mazāka nekā ieteicamās devas; līdzīgi rezultāti ir sagaidāmi, lietojot ieteicamās devas.	Darunavīrs: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibīcija)	Efavirenz/emtricitabīna/ tenofovīra disoproksila lietošana kopā ar 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva ir jālieto kopā ar darunavīru/ritonavīru, jālieto ārstēšanas shēma ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā.
Darunavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *mazāka nekā ieteicamā deva	Darunavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Darunavīrs/ritonavīrs kombinācijā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva jālieto piesardzīgi. Skatīt rindu par ritonavīru turpmāk. Iespējams būs jākontrolē nieru darbība, īpaši pacientiem, kuriem ir sistēmiska vai nieru slimība, vai pacientiem, kuri lieto nefrotoksiskus līdzekļus.
Darunavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta. Ņemot vērā dažādos eliminācijas ceļus, mijiedarbība nav gaidāma.	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/ efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav raksturīga.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva un fosamprenavīru/ritonavīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu. Skatīt rindu par ritonavīru turpmāk.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Indinavīrs/efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavīrs: AUC: ↓ 31% (↓ 8 līdz ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Līdzīgu indinavīra iedarbības mazināšanos novēroja, lietojot 1 000 mg indinavīra q8h kopā ar 600 mg q.d. efavirenz. (CYP3A4 indukcija) Par efavirenz lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt zemāk apakšpunktā par ritonavīru.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas indinavīram kopā ar efavirenz/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju. Tā kā indinavīra koncentrācijas samazināšanās klīniskā nozīme nav noteikta, jāņem vērā novērotās farmakokinētiskās mijiedarbības nozīme, ja izvēlas terapijas shēmu, kas satur gan efavirenz, Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļu, gan indinavīru.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Indinavīrs/emtricitabīns (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavīrs/tenofovīra disoproksils (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavīrs/ritonavīrs/ tenofovīra disoproksils (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavīrs/ritonavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% (↑ 25 līdz ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 līdz ↑ 66) Augstākas tenofovīra koncentrācijas var potencēt ar tenofovīra lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, nieru slimības ieskaitot.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas lopinavīram/ritonavīram kopā ar efavirenza/emtricitabīna/ tenofovīra disoproksila kombināciju. Lopinavīru/ritonavīru un Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva kopā lietot neiesaka.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
<p>Lopinavīrs/ritonavīra mīkstās kapsulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai/efavirenz</p> <p>Lopinavīrs/ritonavīra tabletes/efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p> <p>(500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Nozīmīga lopinavīra iedarbības samazināšanās, kas rada nepieciešamību pielāgot lopinavīra/ritonavīra devas. Lietojot efavirenzu kopā ar diviem NRTI, pēc 533/133 mg lopinavīra/ritonavīra (mīkstās kapsulas) divas reizes dienā lietošanas tika sasniegta tāda lopinavīra koncentrācija plazmā, kas bija salīdzināma ar lopinavīra/ritonavīra (mīkstās kapsulas) 400/100 mg divas reizes dienā bez efavirenza koncentrāciju (vēstures dati).</p> <p>Lopinavīra koncentrācija: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinavīra koncentrācija: līdzīga kā lietojot lopinavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divreiz dienā bez efavirenza. Lietojot kopā ar efavirenzu, jāpielāgo lopinavīra/ritonavīra deva. Par efavirenza lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt zemāk apakšpunktā par ritonavīru.</p>	
Lopinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Ritonavīrs/efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavīrs: AUC no rīta: ↑ 18% (↑ 6 līdz ↑ 33) AUC vakarā: ↔ C_{max} no rīta: ↑ 24% (↑ 12 līdz ↑ 38) C_{max} vakarā: ↔ C_{min} no rīta: ↑ 42% (↑ 9 līdz ↑ 86) C_{min} vakarā: ↑ 24% (↑ 3 līdz ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 līdz ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 līdz ↑ 46) (CYP-mediētā oksidatīvā metabolisma inhibīcija)</p> <p>Ja efavirenzu lietoja kopā ar ritonavīru 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā, kombinācija nav labi panesama (novēro, piemēram, reiboni, sliktu dūšu, parestēziju un paaugstinātu aknu enzīmu līmeni). Nav pietiekami daudz datu par efavirenz un mazu ritonavīra devu (100 mg, vienu vai divas reizes dienā) vienlaicīgas lietošanas panesību.</p>	Ritonavīra 600 mg devas un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kopā lietot neiesaka. Ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lieto kopā ar mazām ritonavīra devām, jāņem vērā, ka iespējamās farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ pieaugs ar efavirenz lietošanu saistīto blakusparādību biežums.
Ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Ritonavīrs/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sakvinavīrs/ritonavīrs/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Par efavirenz lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt apakšpunktā par ritonavīru iepriekš.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas sakvinavīram/ritonavīram kopā ar efavirenz/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju.
Sakvinavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils	Lietojot tenofovīra disoproksilu vienlaikus ar ritonavīru un sakvinavīru, klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību nekonstatēja.	Sakvinavīru/ritonavīru un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kopā lietot neiesaka.
Sakvinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nav ieteicams lietot kombinācijā ar sakvinavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
CCR5 antagonists		
Maraviroks/efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroks: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 līdz ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 līdz ↓ 62) Efavirensa koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	Skatīt maraviroku saturošo zāļu aprakstu.
Maraviroks/tenofovīra disoproksils (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroks: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīra koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	
Maraviroks/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Integrāzes līnijas pārneses inhibitors		
Raltegravīrs/efavirenz (400 mg vienreizēja deva/-)	Raltegravīrs: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un raltegravīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Raltegravīrs/tenofovīra disoproksils (400 mg b.i.d./-)	Raltegravīrs: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mijiedarbības mehānisms nav zināms) Tenofovīrs: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
NRTI un NNRTI		
NRTI/efavirenz	Speciāli medikamentu mijiedarbības pētījumi ar efavirensu un citiem NRTI, izņemot lamivudīnu, zidovudīnu un tenofovīra disoproksilu, nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta un sagaidāma, jo NRTI metabolizējas pa atšķirīgu ceļu nekā efavirenz, un ir maz ticams, ka tie varētu konkurēt par vieniem un tiem pašiem metabolajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	Ņemot vērā lamivudīna un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļas emtricitabīna līdzību, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot vienlaikus ar lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
NNRTI/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā divu NNRTI lietošana nenodrošina papildus efektivitāti vai drošumu, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva neiesaka lietot kopā ar vēl kādu citu NNRTI.
Didanozīns/tenofovīra disoproksils	Vienlaikus tenofovīra disoproksila un didanozīna lietošanas rezultātā didanozīna sistēmiskā iedarbība pieauga par 40-60%.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva neiesaka lietot kopā ar didanozīnu.
Didanozīns/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktātacidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana ar didanozīnu 400 mg/dienā devā ir saistīta ar nozīmīgu CD4 šūnu skaita samazināšanos, iespējams, sakarā ar intracelulāru mijiedarbību, kuras dēļ paaugstinās fosforilētais (t.i., aktīvais) didanozīns. Vienlaicīga samazinātas didanozīna 250 mg devas lietošana ar tenofovīra disoproksilu ir saistīta ar ziņojumiem par augstu viroloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko izmanto HIV-1 infekcijas ārstēšanai.
Didanozīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Līdzekļi pret C hepatīta vīrusu		
Elbasvīrs/grazoprevīrs + efavirenz	<p>Elbasvīrs: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (CYP3A4 vai P-gp indukcija – iedarbība uz elbasvīru)</p> <p>Grazoprevīrs: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (CYP3A4 vai P-gp indukcija – iedarbība uz grazoprevīru)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofo- vir disoproxil Zentiva lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Šo zudumu izraisa CYP3A4 vai P-gp indukcijas izraisīta būtiska elbasvīra un grazoprevīra koncentrācijas samazināšanās plazmā. Sīkāku informāciju skatīt elbasvīra/grazoprevīra zāļu aprakstā.
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs /efavirenz	<i>Paredzamā iedarbība:</i> glekaprevīrs: ↓ pibrentasvīrs: ↓	Vienlaicīga glekaprevīra/pibrentasvīra un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofo- vir disoproxil Zentiva sastāvdaļas efavirenza lietošana var ievērojami samazināt glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var samazināties terapeitiskā ietekme. Glekaprevīru/pibrentasvīru nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofo- vir disoproxil Zentiva. Plašāku informāciju skatīt glekaprevīra/pibrentasvīra zāļu aprakstā.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabīns/te nofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 līdz ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310071: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 98% (↑ 77 līdz ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 līdz ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 līdz ↑ 197)</p>	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 līdz ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↓ 53% (↓ 61 līdz ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 līdz ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 līdz ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↑ 81% (↑ 68 līdz ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 līdz ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 līdz ↑ 143)</p>	Ir sagaidāms, ka pēc vienlaicīgas efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila un sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksila prevīra lietošanas velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija plazmā mazināsies. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ar sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksila prevīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Mijiedarbība pētīta tikai ar sofosbuvīru/velpatasvīru.</p> <p><i>Sagaidāms:</i> Voksilaprevīrs: ↓</p>	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Sofosbuvīrs (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabīns/ tenofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 līdz ↑ 10) GS-3310071: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 līdz ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 līdz ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva un sofosbuvīru var ievadīt kopā bez devas pielāgošanas.
Antibiotikas		
Klaritromicīns/efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromicīns: AUC: ↓ 39% (↓ 30 līdz ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 35) Klaritromicīna 14- hidroksimetabolīts: AUC: ↑ 34% (↑ 18 līdz ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 līdz ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 līdz ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46% neinficētu brīvprātīgo parādījās izsitumi, ja viņi lietoja efavirenz un klaritromicīnu.	Klaritromicīna plazmas līmeņa izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Vajadzētu apsvērt klaritromicīna aizvietošanas iespējas (piemēram, azitromicīns). Citu makrolīdu antibiotiku, tādu kā eritromicīns, lietošana kopā ar efavirenz/emtricitabīnu/ tenofovīra disoproksilu nav pētīta.
Klaritromicīns/ emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Klaritromicīns/ tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifabutīns/efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutīns: AUC: ↓ 38% (↓ 28 līdz ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 līdz ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 līdz ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Rifabutīna dienas deva jāpalielina par 50%, ja to lieto kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Jāapsver rifabutīna devas dubultošana, ja rifabutīnu lieto 2 vai 3 reizes nedēļā dozēšanas shēmā kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Šī devas pielāgojuma klīniskais efekts nav pienācīgi novērtēts. Veicot devas pielāgošanu, jāņem vērā individuālā panesība un viroloģiskā reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Rifabutīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifabutīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifampicīns/efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 līdz ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) (CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)	Lietojot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vienlaikus ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, papildu 200 mg efavirenza dienā (kopumā 800 mg) var radīt līdzīgu iedarbību kā efavirenza dienas deva 600 mg, lietojot bez rifampicīna. Šīs devas pielāgošanas klīniskais efekts nav atbilstoši novērtēts. Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā panesamība un viroloģiskā atbildes reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktā). Rifampicīna deva nav jāpielāgo, ja to lieto kopā ar efavirenzu.
Rifampicīns/tenofovīra disoproksils (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols/efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Itrakonazols: AUC: ↓ 39% (↓ 21 līdz ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 līdz ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 līdz ↓ 58) (itakonazola koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 indukcija)</p> <p>Hidroksiittrakonazols: AUC: ↓ 37% (↓ 14 līdz ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 līdz ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 līdz ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Tā kā nav iespējams sniegt ieteikumus par itakonazola devu, lietojot vienlaikus ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, jāapsver alternatīva pretseņīšu līdzekļu terapija
Itrakonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Itrakonazols/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posakonazols: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukcija)	Jāizvairās no posakonazola un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vienlaicīga lietošanas, izņemot gadījumus, ja ieguvums pacientam attaisno risku.
Posakonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorikonazols/efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Vorikonazols: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (oksidatīvā metabolisma konkurējošā inhibīcija)</p> <p>Efavirenza un vorikonazola vienlaikus lietošana standarta devās ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>	Tā kā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir fiksētu devu kombinācija, efavirenza devu nevar mainīt; tādēļ vorikonazolu un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vienlaikus lietot nedrīkst.
Vorikonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorikonazols/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Pretmalārijas līdzekļi		
Artemeters/lumefantrīns/ efavirenz (20/120 mg tabletes, 6 devas ar 4 tabletēm katrā, 3 dienu laikā/600 mg q.d.)	Artemeters: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidroartemizinīns (aktīvais metabolīts) AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrīns: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Tā kā artemetera, dihidroartemizinīna vai lumefantrīna koncentrācijas samazināšanās var izraisīt mazāku aizsardzību pret malāriju, lietojot Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva vienlaikus ar artemetera/ lumefantrīna tabletēm, jāievēro piesardzība.
Artemeters/lumefantrīns/ emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Artemeters/lumefantrīns/ tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/efavirenz (250/100 mg reizes deva/600 mg q.d.)	Atovakvons: AUC: ↓ 75% (↓ 62 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 līdz ↓ 61) Proguanils: AUC: ↓ 43% (↓ 7 līdz ↓ 65) C _{max} : ↔	Jāizvairās no atovakvona/proguanila vienlaikus lietošanas ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva.
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns/efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Karbamazepīns: AUC: ↓ 27% (↓ 20 līdz ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 līdz ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 līdz ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 līdz ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 līdz ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 līdz ↓ 53) (karbamazepīna koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 indukcija; efavirenza koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)</p> <p>Nav datu par efavirenza vai karbamazepīna lielāku devu vienlaikus lietošanu.</p>	Nav dozēšanas ieteikumu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanai kopā ar karbamazepīnu. Jāapsver alternatīvs pretkrampju līdzeklis. Periodiski jākontrolē karbamazepīna līmenis plazmā.
Karbamazepīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Karbamazepīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fenitoīns, fenobarbitāls un citi pretkrampju līdzekļi, kas ir CYP izoenzīmu substrāti	Mijiedarbības pētījumi ar efavirenzu, emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu nav veikti. Kopā ar efavirenzu iespējama fenitoīna, fenobarbitāla un citu pretkrampju līdzekļu, kas ir CYP izoenzīmu substrāti, plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lieto kopā ar pretkrampju līdzekli, kas ir CYP izoenzīmu substrāts, periodiski jākontrolē pretkrampju līdzekļa līmenis.
Valproiskābe/efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga ietekme uz efavirenza farmakokinētiku nav novērota. Ierobežots daudzums datu liecina, ka klīniski nozīmīga ietekme uz valproiskābes farmakokinētiku nav novērota.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un valproiskābi var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu. Pacienti jāuzrauga, lai novērstu krampju rašanās iespēju.
Valproiskābe/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Valproiskābe/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vigabatrīns/efavirenz Gabapentīns/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība, jo vigabatrīns un gabapentīns izdalās neizmainītā veidā tikai ar urīnu, un ir maz ticams, ka tie konkurēs ar tiem pašiem metabolisma enzīmiem un eliminācijas ceļiem kā efavirenz	Lietojot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kopā ar vigabatrīnu vai gabapentīnu, deva nav jāpielāgo.

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Vigabatrīns/emtricitabīns Gabapentīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vigabatrīns/tenofovīra disoproksils Gabapentīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns/efavirenz Acenokumarols/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Efavirenz var palielināt vai samazināt varfarīna vai acenokumarola koncentrāciju plazmā un ietekmi.	Lietojot vienlaikus ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva, var būt jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva.
ANTIDEPRESANTI		
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs)		
Sertralīns/efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralīns: AUC: ↓ 39% (↓ 27 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 līdz ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 līdz ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva lieto kopā ar sertralīnu, atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina sertralīna devas.
Sertralīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sertralīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Paroksetīns/efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroksetīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva un paroksetīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Paroksetīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Paroksetīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fluoksetīns/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Tā kā fluoksetīnam un paroksetīnam ir līdzīgs metabolisma profils, t.i., izteikts CYP2D6 inhibīcijas efekts, iespējams, ka arī ar fluoksetīnu mijiedarbību nenovēros.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva un fluoksetīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Fluoksetīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Fluoksetīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Norepinefrīna un dopamīna atpakaļsaistes inhibitori		
Bupropions/efavirenz [150 mg reizes deva (ilgstošas darbības)/ 600 mg q.d.]	Bupropions: AUC: ↓ 55% (↓ 48 līdz ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 47) Hidroksibupropions: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 līdz ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina bupropiona deva, taču nedrīkst pārsniegt bupropiona maksimālo ieteicamo devu. Efavirenza devas pielāgošana nav nepieciešama.
Bupropions/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Bupropions/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazēms/efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazēms: AUC: ↓ 69% (↓ 55 līdz ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 līdz ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 līdz ↓ 75) Dezacetildiltiazēms: AUC: ↓ 75% (↓ 59 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 līdz ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 līdz ↓ 75) N-monodezmetil diltiazēms: AUC: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 līdz ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 līdz ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirenza farmakokinētikas rādītāju pieaugums nav klīniski nozīmīgs.	Lietojot kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, diltiazēma deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt diltiazēma zāļu aprakstu).
Diltiazēms/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Diltiazēms/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Verapamils, felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Mijiedarbības pētījumi ar efavirenz, emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu nav veikti. Ja efavirenz lieto kopā ar kalcija kanālu blokatoriem, kas ir CYP3A4 enzīmu substrāti, iespējama kalcija kanālu blokatoru plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Lietojot kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt kalcija kanālu blokatoru zāļu aprakstu).
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠIE MEDIKAMENTI		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns/efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatīns: AUC: ↓ 43% (↓ 34 līdz ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 līdz ↓ 26)</p> <p>2-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 35% (↓ 13 līdz ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 līdz ↓ 23)</p> <p>4-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 4% (↓ 0 līdz ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 līdz ↓ 51)</p> <p>Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 līdz ↓ 26)</p>	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, var būt jāpielāgo atorvastatīna deva (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstu).
Atorvastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atorvastatīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pravastatīns/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatīns: AUC: ↓ 40% (↓ 26 līdz ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 līdz ↑ 12)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, var būt jāpielāgo pravastatīna deva (skatīt pravastatīna zāļu aprakstu).
Pravastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pravastatīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Simvastatīns/efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatīns: AUC: ↓ 69% (↓ 62 līdz ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 līdz ↓ 79)</p> <p>Simvastatīna skābe: AUC: ↓ 58% (↓ 39 līdz ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 līdz ↓ 58)</p> <p>Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 60% (↓ 52 līdz ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 līdz ↓ 78)</p> <p>(CYP3A4 indukcija) Efavirenza lietošana kopā ar atorvastatīnu, pravastatīnu vai simvastatīnu neietekmēja efavirenza AUC vai C_{max} lielumus.</p>	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, var būt jāpielāgo simvastatīna deva (skatīt simvastatīna zāļu aprakstu).
Simvastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Simvastatīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rosuvastatīns/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta, Lielākā daļa rosuvastatīna izdalās nemainītā veidā ar izkārņījumiem, tādēļ mijiedarbība ar efavirenzu nav gaidāma.	
Rosuvastatīns/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un rosuvastatīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu,
Rosuvastatīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
HORMONĀLĀS KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Perorāli: Etinilestradiols + Norgestimāts/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 līdz ↓ 25) Norelgestromīns (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 64% (↓ 62 līdz ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 līdz ↓ 85) Levonorgestrels (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 83% (↓ 79 līdz ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 līdz ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 līdz ↓ 90) (metabolisma indukcija) Efavirenz: klīniski nozīmīga mijiedarbība nav raksturīga. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma.	Papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Etinilestradiols/tenofovīra disoproksils (-/245 mg q.d.)	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimāts/ etinilestradiols/ emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Injekcija: Depomedroksiprogesteron a acetāts (DMPA)/efavirenz (vienreizēja i. m. 150 mg DMPA deva)	Trīs mēnešus ilgā zāļu mijiedarbības pētījumā nekonstatēja MPA farmakokinētikas parametru būtiskas atšķirības starp pacienti, kuri saņēma efavirenzu saturošu pretretrovīrusu terapiju, un pacienti, kuri nesaņēma pretretrovīrusu terapiju. Līdzīgus rezultātus ieguva citi pētnieki, lai gan MPA līmenis plazmā otrajā pētījumā bija mainīgāks. Abos pētījumos progesterona līmenis plazmā pacienti, kuri saņēma efavirenzu un DMPA, saglabājās zems, kas atbilst ovulācijas nomākumam.	Nav pieejama pietiekama informācija, tādēļ papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto uzticama kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
DMPA/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
DMPA/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Implants: etonogestrels/efavirenz	Iespējama etonogestrela iedarbības samazināšanās (CYP3A4 indukcija). Dažkārt pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par etonogestrela kontraceptīvās efektivitātes traucējumiem pacienti, kuri ir pakļauti efavirenza iedarbībai.	Papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto uzticama kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Etonogestrels/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Etonogestrels/emtricitabīn s	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
IMŪNDEPRESANTI		
CYP3A4 metabolizēti imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms)/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Sagaidāma ↓ imūnsupresanta ietekme (CYP3A4 inducēšana). Nav paredzams, ka minētie imūnsupresanti ietekmēs efavirenza iedarbību.	Var būt nepieciešama imūnsupresanta devas pielāgošana. Sākot vai pārtraucot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanu, ieteicams novērot imūnsupresanta koncentrācijas līmeni vismaz divas nedēļas (kamēr koncentrācija nostabilizējas).
Takrolīms/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	<p>Takrolīms: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24 h}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24 h}: ↔</p> <p>Tenofovīra disoproksils: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24 h}: ↔</p>	
OPIOĪDI		
Metadons/efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Metadons: AUC: ↓ 52% (↓ 33 līdz ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 līdz ↓ 59) (CYP3A4 indukcija)</p> <p>Pētījumā HIV inficētiem intravenozo zāļu lietotājiem vienlaikus efavirenza un metadona lietošana izraisīja metadona plazmas līmeņa pazemināšanos un opiātu atcelšanas pazīmes. Lai atvieglotu atcelšanas simptomus, metadona deva tika palielināta par vidēji aptuveni 22%. Metadona/efavirenza mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.</p>	Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva QTc pagarināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Metadons/tenofovīra disoproksils (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Metadons: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	
Metadons/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Buprenorfīns/naloksons/efavirenz	Buprenorfīns: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfīns: AUC: ↓ 71% Efavirenz: klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav raksturīga.	Neraugoties uz buprenorfīna iedarbības samazināšanos, nevienam pacientam lietošanas pārtraukšanas simptomus nekonstatēja. Lietojot vienlaikus ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama.
Buprenorfīns/naloksons/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Buprenorfīns/naloksons/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

¹ Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

Netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība, ja efavirenzu lietoja kopā ar azitromicīnu, cetirizīnu, fosamprenavīru/ritonavīru, lorazepāmu, zidovudīnu, alumīnija/magnija hidroksīda antacīdiem, famotidīnu vai flukonazolu. Iespējamā efavirenza mijiedarbība ar citiem azola pretsēnīšu līdzekļiem, tādiem kā ketokonazols, nav pētīta.

Ja emtricitabīnu lietoja kopā ar stavudīnu, zidovudīnu vai famciklovīru, klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēroja. Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēroja, ja tenofovīra disoproksilu lietoja vienlaikus ar emtricitabīnu vai ribavīrīnu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā (skatīt tālāk tekstā un 5.3. apakšpunktu)

Sievietēm, kuras lieto Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, no grūtniecības jāizvairās. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva terapijas laikā vienmēr vienlaikus ar citiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, perorālajiem vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, skatīt 4.5. apakšpunktu) jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

Tā kā efavirenzam ir garš eliminācijas pusperiods, 12 nedēļas pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pārtraukšanas, iesaka lietot atbilstošu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Efavirenz

Par nervu caurulītes bojājumiem, tai skaitā meningomielocēli, kopumā bijuši septiņi retrospektīvi ziņojumi no kopējā grūtnieču skaita, kuras saņēma efavirenzu saturošu terapiju pirmā grūtniecības trimestra laikā (izņemot efavirenzu saturošas fiksētas devas kombinācijas tabletes). Divi papildu gadījumi (1 prospektīvs un 1 retrospektīvs), tajā skaitā gadījumi, kas atbilst nervu caurulītes bojājumiem, ir reģistrēti pacientēm, kuras saņēma fiksētu devu kombinācijas tabletes, kas satur efavirenz, emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu. Šo gadījumu cēloņsakarība ar efavirenza lietošanu nav noskaidrota, kopsaucējs nav zināms. Tā kā nervu caurulītes bojājumi parādās pirmajās 4

augļa attīstības nedēļās (laikā, kad noslēdzas neirālais vads), tad būtu jāņem vērā potenciālais risks grūtniecēm, kuras efavirenu saņem pirmā grūtniecības trimestra laikā.

Sākot ar 2013. gada jūliju, pretretrovīrusu grūtniecības reģistrā (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) saņemti prospektīvi ziņojumi par efavirenu saturošu terapiju iedarbību 904 grūtniecēm pirmā trimestra laikā, kur dzimuši 766 dzīvi jaundzimušie. Vienam bērnam tika ziņots par nervu caurulītes bojājumu, un pārējo dzemdību defektu biežums un veids bija līdzīgs tam, ko novēroja bērniem, kuriem bijusi efavirenu nesaturošu terapiju shēmu iedarbība, kā arī HIV negatīvo bērnu kontroles grupā. Nervu caurulītes bojājumu sastopamība vispārējā populācijā ir no 0,5 līdz 1 gadījumam uz katrām 1000 dzīvi dzimušajiem.

Malformācijas novērotas efavirenu saņēmušo pērtiķu augļiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Emtricitabīns un tenofovīra disoproksils

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda emtricitabīna un tenofovīra disoproksila radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar emtricitabīna un tenofovīra disoproksila ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu.

Barošana ar krūti

Ir novērots, ka efavirens, emtricitabīns un tenofovīrs izdalās cilvēka pienā. Informācija par efavirena, emtricitabīna un tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Tāpēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti, lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdaiņiem.

Fertilitāte

Nav datu par efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila efektu cilvēkos. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par efavirena, emtricitabīna vai tenofovīra disoproksila kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ārstēšanas laikā ar efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu ziņots par reiboni. Efavirens var arī pazemināt koncentrēšanās spējas un/vai izraisīt miegainību. Pacienti jāinformē, ka, ja viņiem parādās šādi simptomi, jāizvairās veikt tādas iespējami bīstamas darbības kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila pārskats

Efavirena, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila kombinācija pētīta 460 pacientiem kā fiksētu devu kombinācijas tablete, kas satur efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (pētījums AI266073), vai sastāvdaļu medikamenti (pētījums GS-01-934). Parasti blakusparādības bija atbilstošas blakusparādībām, kas novērotas iepriekšējos atsevišķo sastāvdaļu pētījumos. Visbiežāk novērotās blakusparādības, kas iespējami vai varbūtēji saistītas ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, pacientiem, kuri tika ārstēti līdz 48 nedēļām pētījumā AI266073, bija psihiskie traucējumi (16%), nervu sistēmas traucējumi (13%) un kuņģa-zarnu trakta traucējumi (7%).

Ziņots par smagām ādas reakcijām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu un daudzformu eritēmu; neiropsihiskām blakusparādībām (tostarp smagu depresiju, pašnāvībām, psihozei līdzīgu uzvedību,

krampju lēkmēm); smagiem aknu darbības traucējumiem; pankreatītu un laktātacidozi (dažreiz ar letālu iznākumu).

Ziņots arī par retiem nieru mazspējas, nieru darbības traucējumu un retākiem proksimālas nieru tubulopātijas (tostarp Fankoni sindromu) gadījumiem, kas reizēm var izraisīt kaulu bojājumus (reti izraisot lūzumus). Pacienti, kas lieto efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, ieteicams kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri slimo ar HIV apvienojumā ar HBV, var izraisīt smagu, akūtu hepatīta saasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošana kopā ar pārtiku var palielināt efavirena iedarbību un var radīt blakusparādību biežuma pieaugumu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas periodā novērotās efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas un atsevišķu pretretrovīrusu kombinētajā terapijā lietoto efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas sastāvdaļu izraisītās blakusparādības ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, sastopamības biežumam un saistībai ar efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila sastāvdaļu(-ām). Nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā katrā sastopamības biežuma grupā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$).

Blakusparādības, kas saistītas ar efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas lietošanu:

Ārstēšanas laikā novērotās blakusparādības, kas tiek uzskatītas par iespējami vai varbūtīgi saistītām ar efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju, kā ziņots pētījumā AI266073 (vairāk par 48 nedēļām; n = 203), un kuras nav bijušas saistītas ar kādu atsevišķu efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas sastāvdaļu, ir šādas:

- Bieži: - anoreksija
Retāk: - sausums mutē
- neskaidra runa
- palielināta apetīte
- samazināts libido
- mialģija

2. tabula. Efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas blakusparādības, kas uzskaitītas atbilstoši saistībai ar sastāvdaļu(-ām)

	Efavirens	Emtricitabīns	Tenofovīra disoproksils
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:			
Bieži		neitropēnija	
Retāk		anēmija ¹	
Imūnās sistēmas traucējumi:			
Bieži		alerģiska reakcija	
Retāk	paaugstināta jutība		
Vielmaiņas un uztures traucējumi:			
Ļoti bieži			hipofosfatēmija ²
Bieži	hipertrigliceridēmija ³	hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija	
Retāk	hiperholesterinēmija ³		hipokaliēmija ²
Reti			laktātacidoze

	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra disoproksils
Psihiskie traucējumi:			
Bieži	depresija (smaga 1,6%) ³ , nemiers ³ , murgaini sapņi ³ , bezmiegs ³	murgaini sapņi, bezmiegs	
Retāk	pašnāvības mēģinājumi ³ , domas par pašnāvību ³ , psihoze ³ , mānija ³ , paranoja ³ , halucinācijas ³ , eiforisks garastāvoklis ³ , nenosvērtība ³ , apjukums ³ , agresija ³ , katatonija ³		
Reti	pašnāvību gadījumi ^{3,4} , mānija ^{3,4} , neirozes ^{3,4}		
Nervu sistēmas traucējumi:			
Ļoti bieži		galvassāpes	reibonis
Bieži	cerebrālās koordinācijas un līdzsvara traucējumi ³ , miegainība (2,0%) ³ , galvassāpes (5,7%) ³ , uzmanības traucējumi (3,6%) ³ , reibonis (8,5%) ³	reibonis	galvassāpes
Retāk	krampji ³ , amnēzija ³ , domāšanas traucējumi ³ , ataksija ³ , koordinācijas traucējumi ³ , uzbudinājums ³ , trīce		
Acu bojājumi:			
Retāk	redzes traucējumi		
Ausu un labirinta bojājumi:			
Retāk	troksnis ausīs, vertigo		
Asinsvadu sistēmas traucējumi:			
Retāk	pietvīkums		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:			
Ļoti bieži		caureja, slikta dūša	caureja, vemšana, slikta dūša
Bieži	caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša	paaugstināts amilāžu, tai skaitā paaugstināts aizkuņģa dziedzera amilāžu līmenis, paaugstināts seruma lipāžu līmenis, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija	sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, meteorisms
Retāk	pankreatīts		pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:			
Bieži	aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās, gamma- glutamīltransferāzes (GGT) paaugstināšanās	Paaugstināts ASAT un/vai paaugstināts seruma ALAT līmenis serumā, hiperbilirubinēmija	paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk	akūts hepatīts		

	Efavirens	Emtricitabīns	Tenofovīra disoproksils
Reti	aknu mazspēja ^{3,4}		aknu steatoze, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi:			
Ļoti bieži	izsitumi (mēreni līdz smagi, 11,6%: (visas kategorijas, 18%) ³		izsitumi
Bieži	nieze	vezikulobulozi izsitumi, pustulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, izsitumi, nieze, nātrene, ādas krāsas izmaiņas (pastiprināta pigmentācija) ¹	
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma ³ , smagi izsitumi (< 1%)	angioedēma ⁴	
Reti	fotoalerģiskais dermatīts		angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:			
Ļoti bieži		paaugstināti kreatinīna kināzes rādītāji	
Retāk			rabdomiolīze ² , muskuļu vājums ²
Reti			Osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes un nereti veicina lūzumus ^{2,4} , miopātija ²
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:			
Retāk			paaugstināts kreatinīna līmenis, proteinūrija, proksimālā nieru tubulopātija, tostarp Fankoni sindroms
Reti			nieru mazspēja (akūta vai hroniska), akūta tubulārā nekroze, nefrīts (tostarp akūts intersticiāls nefrīts) ⁴ , nefrogēnais bezcukura diabēts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:			
Retāk	ginekomastija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:			
Ļoti bieži			astēnija
Bieži	nogurums	sāpes, astēnija	

¹ Bieži novēroja anēmiju un ļoti bieži — ādas krāsas izmaiņas (pastiprinātu pigmentāciju), kad emtricitabīns tika ordinēts bērniem.

² Šī blakusparādība var būt kā proksimālās nieru tubulopātijas sekas. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra disoproksila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.

³ Sīkāku informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā Atsevišķu blakusparādību apraksts.

⁴ Šī blakusparādība tika identificēta efavirensa, emtricitabīna vai tenofovīra disoproksila pēcreģistrācijas novērošanas laikā. Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais ārstēto pacientu skaits, kas iesaistījās klīniskajos pētījumos (n = 3969) vai tika ārstēti ar emtricitabīnu randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos

(n = 1563) vai ar tenofovīra disoprosilu randomizētos, kontrolētos klīniskos pētījumos un paplašinātas piekļuves programmās (n = 7319).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izsitumi

Efavirensa klīniskajos pētījumos izsitumi parasti bija viegli vai mēreni makulopapulāri ādas izsitumi, kas parādījās pirmajās divās nedēļās pēc ārstēšanas ar efavirensu uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu izsitumi izzuda mēneša laikā, turpinot efavirensa terapiju. Pacientiem, kuri izsitumu dēļ pārtrauca ārstēšanu, var atsākt efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas lietošanu. Ja atsāk lietot efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju, iesaka atbilstošus prethistamīna līdzekļus un/vai kortikosteroīdus.

Psihiskie simptomi

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks to nopietno psihisko blakusparādību risks, kas uzskaitītas 2. tabulas efavirensa slejā.

Nervu sistēmas simptomi

Nervu sistēmas simptomi ir bieži novēroti ar efavirensu, kas ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļa. Efavirensa klīniskos kontrolētos pētījumos nervu sistēmas simptomus ar mērenu līdz smagu intensitāti novēroja 19% (smagi 2%) pacientu, un 2% pacientu pārtrauca terapiju šādu simptomu dēļ. Nervu sistēmas simptomi parasti parādās pirmajā vai otrajā terapijas dienā, un parasti izzūd pēc pirmajām divām līdz četrām nedēļām. Nervu sistēmas simptomi var parādīties biežāk, ja efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju lieto kopā ar ēdienu, to var izskaidrot ar paaugstinātu efavirensa līmeni plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot pirms gulētiešanas, varētu uzlaboties medikamenta panesība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu mazspēja ar efavirensu

Aknu mazspējas gadījumi, tostarp pacientiem ar iepriekš neesošu aknu slimību vai citiem nenosakāmiem riska faktoriem, kā ziņots pēcreģistrācijas laikā, dažkārt bija raksturīga pēkšņa un strauja slimības attīstība, kas dažos gadījumos noveda pie transplantācijas vai nāves.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācija var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrolēšana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu, drošuma profila pārskats). Proksimāla nieru tubulopātija parasti uzsūcās vai uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem kreatinīna klīrensa samazinājums pilnībā neuzsūcās, neraugoties uz tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku (piemēram, pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem nefrotoksiskas zāles) ir paaugstināts risks sasniegt tikai daļēju nieru darbības traucējumu uzlabošanu, neraugoties uz tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laktātacidoze

Ziņots par laktātacidozes gadījumiem, lietojot tenofovīra disoprosilu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc CPT) (skatīt 4.3. apakšpunktu) vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa laktātacidozi, tenofovīra disoprosila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktātacidozes rašanās risks, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka CART, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai nenoskaidrotiem oportunistiskiem patogēniem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa (*Graves*) slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi;

tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgs un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dati par šo zāļu drošumu bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pietiekami. Šai populācijai Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Efavirenz/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācija nav pētīta pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem biežāk varētu būt pavājināta aknu vai nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā tenofovīra disoproksils var izraisīt nieru toksicitāti, visiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri ārstēšanā saņem Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ir ieteicama stingra nieru darbības kontrolēšana (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus HIV/HBV vai HCV infekciju

Pētījumā GS-01-934 tikai ierobežots skaits pacientu bija vienlaikus inficēti ar HBV (n = 13) vai HCV (n = 26). Efavirenz, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila blakusparādību spektrs vienlaikus ar HIV/HBV vai HIV/HCV inficētiem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem tikai ar HIV infekciju bez vienlaikus infekcijas. Tomēr, kā paredzams šai pacientu grupai, ASAT un ALAT līmenis paaugstinājās daudz biežāk nekā vispārējā ar HIV inficēto cilvēku grupā.

Hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem vienlaikus ir arī HBV infekcija, pēc ārstēšanas pārtraukšanas var rasties klīniski un laboratoriski pierādīts hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Dažiem pacientiem, kuri nejauši lietoja 600 mg efavirenza divas reizes dienā, ir aprakstīta nervu sistēmas traucējumu simptomu palielināšanās. Vienam pacientam attīstījās patvaļīgas muskuļu kontrakcijas.

Ja notiek pārdozēšana, jānovēro, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jāveic standarta uzturoša ārstēšana.

Lai palīdzētu izvadīt neabsorbēto efavirenzu, var izmantot aktīvo ogli. Nav specifiska antidota efavirenza pārdozēšanas gadījumā. Tā kā efavirenz sevišķi aktīvi saistās ar proteīniem, nav sagaidāms, ka ar dialīzi var izvadīt no organisma nozīmīgu medikamenta daudzumu.

Līdz 30% emtricitabīna devas un aptuveni 10% tenofovīra devas var izvadīt ar hemodialīzi. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas, ATĶ kods: J05AR06

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Efavirens ir HIV-1 NNRTI. Efavirens ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibitors, un tas nozīmīgi neinhībē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-2) RT vai šūnu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) polimerāzes (α , β , γ vai δ). Emtricitabīns ir citidīna nukleozīdu analogs. *In vivo* tenofovīra disoproksils tiek pārvērsts par tenofovīru, adenoziņa monofosfāta nukleozīdu monofosfāta (nukleotīda) analogu.

Emtricitabīnu un tenofovīru fosforilē šūnu enzīmi, veidojot attiecīgi emtricitabīna trifosfātu un tenofovīra difosfātu. *In vitro* pētījumi liecina, ka gan emtricitabīnu, gan tenofovīru var pilnībā fosforilēt, kombinējot tos šūnās. Emtricitabīna trifosfāts un tenofovīra difosfāts konkurējoši inhībē HIV-1 reverso transkriptāzi, pārtraucot DNS ķēdi.

Gan emtricitabīns, gan tenofovīra difosfāts ir vāji zīdītāju DNS polimerāzes inhibitori, un *in vitro* un *in vivo* nav iegūti pierādījumi toksiskai ietekmei uz mitohondrijiem.

Sirds elektrofizioloģija

Efavirensa ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta atklātā, pozitīvā un placebo kontrolētā fiksētās vienreizējas secības 3-periodu, 3-ārstēšanu krusteniskajā QT pētījumā 58 veselīgiem indivīdiem, veicot uzlabojumus attiecībā uz CYP2B6 polimorfismu. Efavirensa vidējais C_{max} indivīdiem ar CYP2B6*6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas ievadīšanas 14 dienu periodā bija 2,25 reizes lielāks par vidējo C_{max} , ko novēroja indivīdiem ar CYP2B6*1/*1 genotipu. Tika novērota pozitīva saistība starp efavirensa koncentrāciju un QTc intervāla pagarināšanos. Balstoties uz koncentrācijas-QTc attiecību, vidējais QTc pagarinājums un tā augšējās robežas 90% ticamības intervāls ir 8,7 ms un 11,3 ms indivīdiem ar CYP2B6*6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas ievadīšanas 14 dienas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Efavirensam piemīt pretvīrusu aktivitāte pret vairums netaksēto B izolātu (apakštipi A, AE, AG, C, D, F, G, J un N), bet ir samazināta aktivitāte pret O grupas vīrusiem. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret HIV-1 taksētajiem A, B, C, D, E, F un G tipiem. Tenofovīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret HIV-1 taksētajiem A, B, C, D, E, F, G un O tipiem. Gan emtricitabīnam, gan tenofovīram piemīt specifiska aktivitāte pret HIV-2 un pretvīrusu aktivitāte pret HBV.

Kombināciju pētījumos, kur *in vitro* vērtēja efavirensa un emtricitabīna kombinācijas, efavirensa un tenofovīra kombinācijas un emtricitabīna un tenofovīra kombinācijas aktivitāti, novēroja sinerģisku pretvīrusu iedarbību.

Rezistence

In vitro varēja noteikt rezistenci pret efavirensu, un tā bija vienas vai vairāku aminoskābju HIV-1 RT aizvietošana, tai skaitā L1000I, V108I un Y181C. K103N bija visbiežāk novērotā RT aizvietošana vīrusu izolātos tiem pacientiem, kuriem bija nozīmīgs vīrusu slodzes rikošets klīniskos pētījumos ar efavirensu. Tika novērotas arī RT aizvietošanas 98., 100., 101., 108., 138., 188., 190. vai 225. pozīcijā, tomēr tās bija retākas un bieži tikai kombinācijā ar K103N. Krusteniskās rezistences profili *in vitro* efavirensam, nevirapīnam un delavirdīnam pierādīja, ka K103N aizvietošana rada jutīguma zudumu pret visiem trim NNRTI.

Krusteniskās rezistences iespēja starp efavirensu un NRTI ir maza, jo ir atšķirīgas saistīšanās vietas pie mērķa un atšķirīgi darbības mehānismi. Krusteniskās rezistences iespēja starp efavirensu un PI ir maza, jo iesaistīti atšķirīgi mērķa enzīmi.

Rezistence novērota *in vitro* un dažiem HIV-1 inficētiem pacientiem M184V/I mutācijas veidošanās dēļ, lietojot emtricitabīnu, un K65R mutācijas veidošanās dēļ, lietojot tenofovīru. Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I mutāciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. K65R mutāciju var izolēt arī ar abakavīru vai didanozīnu, un tas izraisa samazinātu jutību pret šiem līdzekļiem, kā arī pret lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru. Tenofovīra disoproksilu nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju. Gan K65R, gan M184V/I mutācijas paliek pilnībā jutīgas pret efavirenzu. Turklāt tenofovīrs izolē K70E aizvietošanu HIV-1 reversajā transkriptāzē un tas izraisa nedaudz samazinātu jutību pret abakavīru, emtricitabīnu, lamivudīnu un tenofovīru.

Pacientiem, kuriem HIV-1 bija trīs vai vairāk timidīna analogu saistītas mutācijas (*thymidine-analogue associated mutations* - TAMs), kas bija vai nu M41L, vai L210W reversās transkriptāzes mutācija, konstatēja samazinātu jutību pret tenofovīra disoproksilu.

In vivo rezistence (ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš nekad neārstētiem pacientiem)

144 nedēļu atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš nekad neārstētiem pacientiem, kuri efavirenzu, emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu lietoja kā atsevišķas zāles (vai efavirenzu kopā ar fiksētu emtricitabīna un tenofovīra disoproksila kombināciju no 96. līdz 144. nedēļai), genotipa noteikšana tika veikta plazmas HIV-1 izolātos, kas tika iegūti no visiem pacientiem, kuriem tika apstiprināts, ka viņiem ir HIV RNS > 400 kopijas/ml 144. nedēļā vai kuri agri pārtrauca zāļu lietošanu (skatīt sadaļu Klīniskā pieredze). 144. nedēļā:

- Mutācija M184V/I radās 2/19 (10,5%) analizētajiem izolātiem, kas tika iegūti no pacientiem, kas bija efavirenza + emtricitabīna + tenofovīra disoproksila grupā un 10/29 (34,5%) analizētajiem izolātiem efavirenza + lamivudīna/zidovudīna grupā (p vērtība < 0,05, Fišera precīzajā testā visiem indivīdiem salīdzināja emtricitabīna + tenofovīra disoproksila grupu ar lamivudīna/zidovudīna grupu).
- Neviens analizētais vīruss nesaturēja mutāciju K65R vai K70E.
- Genotipiskā rezistence pret efavirenzu, galvenokārt kā mutācija K103N, radās vīrusos, kas iegūti no 13/19 (68%) pacientiem, kas tika ārstēti ar efavirenzu + emtricitabīnu + tenofovīra disoproksilu, un vīrusos, kas iegūti no 21/29 (72%) pacientiem, kas tika ārstēti ar efavirenzu + lamivudīnu/zidovudīnu. Rezistences mutāciju rašanās kopsavilkums dots 3. tabulā.

3. tabula. Rezistences veidošanās pētījumā GS-01-934 144 nedēļu laikā

	Efavirenzs+ emtricitabīns+ tenofovīra disoproksils (N=244)	Efavirenzs+ lamivudīns/zidovudīns (N=243)
Rezistences analīzes līdz 144. nedēļai	19	31
Terapijas genotipi	19 (100%)	29 (100%)
Efavirenza rezistence 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 līmenis < 0,05, Fišera precīzais tests, kur visiem pacientiem salīdzināja efavirenza + emtricitabīna + tenofovīra disoproksila grupu ar efavirenza + lamivudīna/zidovudīna grupu.

¹ Citas efavirenza rezistences mutācijas, tai skaitā A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) un M230L (n=1).

² Ar timidīna analogiem saistītās mutācijas, tai skaitā D67N (n=1) un K70R (n=1).

Pētījuma GS-01-934 atklātā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju tukšā dūšā, 3 papildu gadījumos tika novērota rezistence. Visi 3 pacienti 144 nedēļas bija saņēmuši lamivudīna un zidovudīna, un efavirenza fiksēto devu kombināciju un tad mainīja terapiju uz efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju. Diviem pacientiem ar apstiprinātu vīrusu atgriešanos, attīstījās ar NNRTI rezistenci saistītas substitūcijas pret efavirenu, ieskaitot K103N, V106V/I/M un Y188Y/C reversās transkriptāzes substitūcijas 240 nedēļā (96 nedēļas lietojot efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju) un 204 nedēļā (60 nedēļas lietojot efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju). Trešajam pacientam bija iepriekš esošas ar NNRTI rezistenci saistītas substitūcijas pret efavirenu un ar M184V reversās transkriptāzes saistīta substitūcija pret emtricitabīnu laikā, kad pacients tika uzņemts efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas pagarinājuma fāzē, un pacients pieredzēja suboptimālu virusoloģisko atbildreakciju, un attīstīja ar K65K/R, S68N un K70K/E NRTI rezistenci saistītas substitūcijas 180 nedēļā (36 nedēļas lietojot efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju).

Papildus informāciju par atsevišķu sastāvdaļu rezistenci *in vivo* skatīt katra medikamenta zāļu aprakstā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

144 nedēļu ilgā, atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934) ar pretretrovīrusu līdzekļiem nekad neārstēti pacienti lietoja vai nu efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoprosila kombināciju vienu reizi dienā, vai lamivudīna un zidovudīna fiksēto devu kombināciju divas reizes dienā kopā ar efavirenu vienu reizi dienā. Pacientiem, kuri pabeidza 144 nedēļu ārstēšanas kursu jebkurā pētījuma GS-01-934 grupā, tika dota iespēja turpināt pētījumu ar efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju, lietojot tukšā dūšā, pētījuma pagarinājuma atklātajā fāzē. Dati, kas pieejami par 286 pacientiem, kuri mainīja terapiju uz efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju: 160 pacienti iepriekš bija lietojuši tenofovīra disoprosilu un 126 pacienti iepriekš bija lietojuši lamivudīnu un zidovudīnu, un efavirenu. Pacienti no abām sākotnējās terapijas grupām, kas pēc tam pētījuma atklātā pagarinājuma fāzē saņēma efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju, saglabāja augstu vīrusu supresijas līmeni. Pēc 96 ārstēšanas nedēļām ar efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju 82% pacientu HIV-1 RNS plazmas koncentrācija saglabājās < 50 kopijas/ml un 85% pacientu saglabājās < 400 kopijas/ml (pēc intention to treat (ITT) analīzes, nav=neveiksme).

Pētījums AI266073 bija atklāts, randomizēts 48 nedēļu klīniskais pētījums HIV inficētiem pacientiem, kur tiek salīdzināta efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas efektivitāte ar pretretrovīrusu terapiju, kas sastāv no vismaz diviem nukleozīdu vai nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) kopā ar proteāzes inhibitoru vai nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, tomēr netika izmantota terapija ar visām sastāvdaļām - efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju lietoja tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem nekad nebija novērotas iepriekš veiktās pretretrovīrusu terapijas virusoloģiskās neveiksmes, nebija zināmas HIV-1 mutācijas, kas radītu rezistenci pret jebkuru no trim sastāvdaļām (efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu), un virusoloģiskā supresija bija vismaz trīs mēnešus kopš pētījuma uzsākšanas. Pacientiem esošā terapija tika nomainīta uz efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju (N=203) vai arī viņi turpināja iesākt pretretrovīrusu terapiju (N=97). Četrdesmit astoņu nedēļu dati liecināja, ka randomizētajiem pacientiem, kuriem terapiju mainīja uz efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju, saglabājās augstas pakāpes virusoloģiskā supresija, salīdzinot ar sākotnējo terapijas režīmu (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. 48 nedēļu efektivitātes dati no pētījuma AI266073, kur efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācija tika lietota kombinētās pretretrovīrusu terapijas pacientiem ar virusoloģisko supresiju

Gala rādītāji	Terapijas grupa		Atšķirības starp efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju un sākotnējo terapijas režīmu (95% TI)
	Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācija (N = 203) n/N%	Sākotnējais terapijas režīms (N = 97) n/N%	
Pacienti ar HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% līdz 25,6%)
M=Izslēgti	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% līdz 6,7%)
M=Neveiksme	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% līdz 9,3%)
Modificēts LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% līdz 2,7%)
Pacienti ar HIV-1 RNS < 200 kopijas/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% līdz 2,2%)
M=Izslēgti	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% līdz 4,2%)
M=Neveiksme	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% līdz 7,9%)

PVR (KM): virusoloģiskā atbildes reakcija, kas vērtēta, izmantojot Kaplan Meier (KM) metodi.

M: nav datu Modificēts LOCF: post-hoc analīze, kurā pacienti, kuriem bija virusoloģiskā neveiksme vai kuri izstājās no pētījuma blakusparādību dēļ, tika vērtēti kā pētījuma neveiksmes; izstājoties no pētījuma citu iemeslu dēļ, tika pielietota LOCF (last observation carried forward jeb pēdējā veiktā novērojuma) metode

Analizējot šīs divas grupas atsevišķi, atbildes reakcijas rādītāji grupā, kurā pacienti iepriekš bija lietojuši PI terapiju, bija skaitliski zemāki tiem pacientiem, kuri sāka lietot efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju [92,4% un 94,0% PVR gadījumā (jutības analīze) attiecīgi efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas un SBR grupā; -1,6% (-10,0%, 6,7%) atšķirība (95% TI)]. Grupā, kurā pacienti iepriekš bija lietojuši NNRTI, atbildes reakcijas rādītāji efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila un SBR pacientiem attiecīgi bija 98,9% un 97,4%; 1,4% (-4,0%, 6,9%) atšķirība (95% TI).

Līdzīga tendence tika novērota retrospektīvā kohortas pētījumā apakšgrupas analīzē terapiju saņēmušiem pacientiem, kuriem sākotnējais HIV-1 RNS līmenis < 75 kopijas/ml (dati apkopoti par 20 mēnešiem, skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Virusoloģiskās atbildes reakcijas saglabāšana (Kaplan Meier % (standarta kļūda) [95% CI]) 48. nedēļā terapiju saņēmušiem pacientiem, kuriem sākotnējais HIV-1 RNS līmenis < 75 kopijas/ml un kuri sāka lietot efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju atbilstoši iepriekšējam pretretrovīrusu ārstēšanas tipam (Kaiser Permanente metodes pacientu datubāze)

Iepriekš lietotas kombinācijas (efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils) sastāvdaļas (N=299)	Iepriekš saņemta uz NNRTI balstīta ārstēšana (N=104)	Iepriekš saņemta uz PI balstīta ārstēšana (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%]

Pašreiz nav pieejami dati no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas klīniskajiem pētījumiem iepriekš nekad neārstētiem pacientiem vai grūti ārstējamiem pacientiem. Nav klīniskās pieredzes par efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas lietošanu

pacienti, kuriem bijusi virusoloģiskā neveiksme primārās pretretrovīrusu terapijas laikā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Pacienti ar vienlaikus HIV un HBV infekciju

Ierobežota klīniskā pieredze pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HBV, liecina, ka ārstēšana ar emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu kombinētā pretretrovīrusu terapijā HIV infekcijas kontrolei izraisīja arī HBV DNS samazināšanos (samazinājums attiecīgi 3 log₁₀ vai 4 – 5 log₁₀) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav noteikta.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Lai noteiktu efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila farmakokinētiku, HIV inficētiem pacientiem katra efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila zāļu forma tika lietota atsevišķi. Vienas efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju saturošas apvalkotās tabletes bioekvivalence tika noteikta ar vienu efavirensa 600 mg apvalkoto tableti plus viena emtricitabīna cietā kapsula plus viena tenofovīra disoproksila 245 mg apvalkotā tablete (atbilst 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta) pētījuma GS- US-177-0105 laikā veseliem brīvprātīgajiem pēc devas lietošanas tukšā dūšā (6. tabula).

6. tabula. Pētījuma GS-US-177-0105 farmakokinētisko datu apkopojums

Rādītāji	Efavirens (n=45)			Emtricitabīns (n=45)			Tenofovīra disoproksils (n=45)		
	Tests	Atsaucē	GMR (%) (90% TI)	Tests	Atsaucē	GMR (%) (90% TI)	Tests	Atsaucē	GMR (%) (90% TI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
AUC_{0-last} (ng·st/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73; 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90; 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC_{in} (ng st/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
T_{1/2} (st.)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Tests: viena fiksētu devu kombinācijas tablete tukšā dūšā.

Atsaucē: 600 mg efavirensa tabletes, 200 mg emtricitabīna kapsulas un 300 mg tenofovīra disoproksila tabletes reizes devas tukšā dūšā.

Testa un atsaucē rādītāji ir vidējie lielumi (izmaiņu koeficients %)

GMR: ģeometriski mazāko rezultātu vidējais lielums, TI = ticamības intervāls

Uzsūkšanās

Ar HIV inficētiem pacientiem efavirensa maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta pēc 5 stundām un līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 6 līdz 7 dienās. 35 pacientiem, kuri lietoja 600 mg efavirensa vienu reizi dienā, līdzsvara maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija 12,9 ± 3,7 μM (29%) [vidējais ± standarta novirze (standard deviation - S.D.) (izmaiņu koeficients (% C.V.))], līdzsvara C_{min} bija 5,6 ± 3,2 μM (57%) un AUC bija 5,6 ± 3,2 μM (57%).

Emtricitabīns strauji uzsūcas, maksimālo plazmas koncentrāciju sasniedzot 1 līdz 2 stundās pēc lietošanas. Pēc emtricitabīna vairākkārtēju devu lietošanas perorāli 20 HIV inficētiem pacientiem, līdzsvara C_{max} bija 1,8 ± 0,7 μg/ml (vidējais ± S.D.) (39% C.V.), līdzsvara C_{min} bija 0,09 ± 0,07 μg/ml (80%) un AUC bija 10,0 ± 3,1 μg·st/ml (31%), devu intervāls – 24 stundas.

Pēc tenofovīra disoproksila 245 mg reizes devu lietošanas perorāli tukšā dūšā HIV-1 inficētiem pacientiem, tenofovīra maksimālā koncentrācija tika sasniegta stundas laikā un C_{max} un AUC (vidējais \pm S.D.) (%CV) attiecīgi bija 296 ± 90 ng/ml (30%) un 2287 ± 685 ng·st/ml (30%). Pacienti tukšā dūšā tenofovīra biopieejamība no tenofovīra disoproksila bija aptuveni 25%.

Pārtikas ietekme

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas lietošana kopā ar pārtiku nav pētīta.

Pēc efavirensa kapsulu lietošanas kopā ar augsta tauku satura pārtiku, efavirensa vidējais AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi par 28% un 79%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tenofovīra disoproksila un emtricitabīna kombinācijas lietošana kopā ar ļoti treknu vai vieglu maltīti, palielināja tenofovīra vidējo AUC par 43,6% un 40,5%, un C_{max} par 16% un 13,5%, bet neietekmēja emtricitabīna iedarbību, salīdzinājuma ar lietošanu tukšā dūšā.

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju ieteicams lietot tukšā dūšā, jo pārtika var pastiprināt efavirensa iedarbību un var izraisīt blakusparādību biežuma palielināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ir sagaidāms, ka tenofovīra iedarbība (AUC) būs par aptuveni 30% mazāka pēc efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombinācijas lietošanas tukšā dūšā nekā tad, ja tenofovīra disoproksilu vienu pašu lietotu kopā ar pārtiku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izkliede

Efavirens izteikti saistās (> 99%) ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, īpaši albumīnu.

Emtricitabīna saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir < 4% un devu robežās no 0,02 līdz 200 μ g/ml tā nav atkarīga no koncentrācijas. Pēc intravenozas ievadīšanas emtricitabīna izkļiedes tilpums bija aptuveni 1,41 l/kg. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns tiek plaši izkļiedēts pa visu organismu. Vidējais plazmas un asins koncentrācijas koeficients bija aptuveni 1,0 un vidējais spermas un plazmas koncentrācijas koeficients bija aptuveni 4,0.

Tenofovīra saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir < 0,7% un 7,2% atbilstoši tenofovīra koncentrācijai robežās no 0,01 līdz 25 μ g/l. Pēc intravenozas ievadīšanas tenofovīra izkļiedes tilpums bija aptuveni 800 ml/kg. Pēc perorālas lietošanas tenofovīrs tiek plaši izkļiedēts pa visu organismu.

Biotransformācija

Pētījumi cilvēkiem un *in vitro* pētījumi, izmantojot aknu mikrosomas, ir pierādījuši, ka efavirensu galvenokārt metabolizē CYP sistēma līdz hidroksilētiem metabolītiem ar sekojošu šo metabolītu glukuronidēšanu. Šie metabolīti ir neaktīvi pret HIV-1. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP3A4 un CYP2B6 ir galvenie izoenzīmi, kas metabolizē efavirensu, un tas inhibē CYP izoenzīmus 2C9, 2C19 un 3A4. *In vitro* pētījumos efavirens neinhibēja CYP2E1 un inhibēja CYP2D6 un CYP1A2 tikai koncentrācijā, kas krietni pārsniedza klīniski sasniegtās.

Pacientiem ar homozigotisku G516T CYP2B6 izoenzīma ģenētisko variantu varētu palielināties efavirensa aktivitāte plazmā. Šīs saistības klīniskā nozīme nav zināma, tomēr nevar izslēgt iespēju, ka varētu pieaugt ar efavirensa lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe.

Ir pierādīts, ka efavirens inducē CYP3A4 un CYP2B6, izraisot pats sava metabolisma indukciju, kas dažiem pacientiem var būt klīniski būtiska. Neinficētiem brīvprātīgajiem vairākkārtējas 200 līdz 400 mg devas dienā, lietojot 10 dienas, uzkrājās mazāk nekā paredzēts (mazāk par 22 līdz 42%) un bija īsāks terminālais eliminācijas pusperiods 40 līdz 55 stundas (reizes devas pusperiods ir 52 līdz 76 stundas). Ir arī pierādīts, ka efavirens inducē UGT1A1. Raltegravīra (UGT1A1 substrāts) iedarbība efavirensa klātbūtnē samazinās (skatīt 4.5. apakšpunktu, 1.tabula). Kaut gan *in vitro* dati liecina, ka efavirens inhibē CYP2C9 un CYP2C19, lietojot vienlaikus ar efavirensu *in vivo*, ir saņemti pretrunīgi ziņojumi par šo enzīmu substrātu palielinātu un samazinātu iedarbību. Kopējā ietekme vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav skaidra.

Emtricitabīna metabolisms ir ierobežots. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glukuronskābi, veidojot 2'-O-glukuronīdu (aptuveni 4% devas). *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka ne tenofovīra disoproksils, ne tenofovīrs nav CYP enzīmu substrāti. Ne emtricitabīns, ne tenofovīrs nenomāca *in vitro* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas šādas svarīgas cilvēka CYP izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā. Emtricitabīns nenomāc arī uridīna-5'-difosfoglukuroniltransferāzi, glukuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

Eliminācija

Efavirenzam ir relatīvi garš terminālais eliminācijas pusperiods, vismaz 52 stundas pēc reizes devas ievadīšanas (skatīt arī datus no bioekvivalences pētījuma, kas aprakstīts iepriekš) un 40 līdz 55 stundas pēc vairākkārtējām devām. Aptuveni 14 līdz 34% no radioaktīvi iezīmētas efavirenza devas izdalījās ar urīnu un mazāk nekā 1% no devas izdalījās ar urīnu neizmainīta veidā.

Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas. Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min.

Pēc perorālas lietošanas tenofovīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 līdz 18 stundas. Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm gan ar filtrācijas, gan aktīvas tubulāras transportsistēmas palīdzību, aptuveni 70 līdz 80% devas pēc intravenozas ievadīšanas izdalījās nemainītā veidā urīnā. Tenofovīra šķietamais klīrenss bija vidēji aptuveni 307 ml/min. Noteikts, ka renālais klīrenss ir aptuveni 210 ml/min, kas pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka aktīvā tubulārā sekrēcija ir svarīga tenofovīra eliminācijas daļa.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Vecums

Gados vecākiem pacientiem (vairāk kā 65 gadus veciem) efavirenza, emtricitabīna vai tenofovīra farmakokinētikas pētījumi nav veikti.

Dzimums

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika ir līdzīga kā vīriešiem tā sievietēm. Lai gan ierobežoti dati liecina, ka sievietēm, var būt lielāka efavirenza koncentrācija plazmā, no tā neizriet, ka viņas sliktāk panestu efavirenzu.

Etniskā piederība

Ierobežoti dati liecina, ka Āzijas un Klusā okeāna salu pacientiem var būt lielāka efavirenza koncentrācija plazmā, bet nešķiet, ka viņi sliktāk panestu efavirenzu.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi ar efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksilu mazbērniem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem nav veikti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

HIV inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila farmakokinētika, ja tos lietoja kopā atsevišķu zāļu formu veidā vai kā efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila kombināciju.

Farmakokinētikas parametrus noteica pēc vienreizēju 200 mg emtricitabīna vai 245 mg tenofovīra disoproksila devu lietošanas ar HIV neinficētiem pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Nieru darbības traucējumu pakāpe bija izteikta atbilstoši sākotnējam kreatinīna klīrensam (normāla nieru darbība, ja kreatinīna klīrenss > 80 ml/min; viegli nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss = 50 līdz 79 ml/min; mēreni nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss = 30 līdz 49 ml/min un smagi nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss = 10 līdz 29 ml/min).

Emtricitabīna vidējā (%CV) iedarbība palielinājās no 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{st}/\text{ml}$ personām ar normālu nieru darbību līdz 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{st}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{st}/\text{ml}$ un 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{st}/\text{ml}$ attiecīgi pacientiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tenofovīra vidējā (%CV) iedarbība palielinājās no 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{st}/\text{ml}$ pacientiem ar normālu nieru darbību līdz attiecīgi 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{st}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{st}/\text{ml}$ un 15985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{st}/\text{ml}$ pacientiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS), kuriem nepieciešama hemodialīze, zāļu iedarbība starp dialīzes seansiem stipri palielinājās, 72 stundu laikā sasniedzot 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{st}/\text{ml}$ emtricitabīnam, un 48 stundu laikā sasniedzot 42857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{st}/\text{ml}$ tenofovīram.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem efavirensa farmakokinētika nav pētīta. Tā kā mazāk nekā 1% efavirensa izdalās urīnā neizmainītā veidā, tad, visticamāk, nieru darbības traucējumu ietekme uz efavirensa iedarbību būs minimāla.

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju neiesaka lietot pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens $< 50 \text{ ml}/\text{min}$). Pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama emtricitabīna un tenofovīra disoprosila devu starplaiku pielāgošana, ko nevar panākt ar kombinēto tableti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

HIV inficētiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas farmakokinētika nav pētīta. Jāievēro piesardzība, ja efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju nozīmē pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombināciju nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) un nav ieteicams lietot pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem. Vienas efavirensa devas pētījumā vienam pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh-Turcotte skalas), eliminācijas pusperiodes dubultojās, liecinot par daudz lielākas uzkrāšanās iespējamību. Vairāku efavirensa devu pētījumā neatklājās nozīmīga ietekme uz efavirensa farmakokinētiku pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc Child-Pugh-Turcotte skalas) salīdzinājumā ar kontroles grupu. Nebija pietiekami informācijas, lai noteiktu, vai mēreni vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C klase pēc Child-Pugh-Turcotte skalas) ietekmē efavirensa farmakokinētiku.

Emtricitabīna farmakokinētika nav pētīta ar HBV neinficētiem pacientiem ar dažādas pakāpes aknu mazspēju. Emtricitabīna farmakokinētika ar HBV inficētiem pacientiem parasti bija līdzīga kā veseliem indivīdiem un ar HIV inficētiem pacientiem.

Ar HIV neinficētiem pacientiem, kuriem bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi izteikti atbilstoši CPT klasifikācijai, ordinēja 245 mg tenofovīra disoprosila reizes devu. Indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem tenofovīra farmakokinētika būtiski nemainījās, kas liecina, ka šiem indivīdiem tenofovīra disoprosila deva nav jāmaina.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Efavirens

Neklīniskajos standartpētījumos ar efavirensu iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtoto devu toksicitātes pētījumos Cynomolgs pērtiķiem, kas ≥ 1 gadu saņēma efavirensu devās, kas izraisīja apmēram 2 reizes lielākas vidējās AUC vērtības nekā cilvēkiem, kas saņēma ieteikto devu, novēroja biliāro hiperplāziju. Pēc devas pārtraukšanas biliārā hiperplāzija regresēja. Žurkām novēroja biliāro fibrozi. Dažiem pērtiķiem, kas ≥ 1 gadu saņēma efavirensu devās, kas izraisīja 4 līdz 13 reizes lielākas plazmas AUC vērtības nekā cilvēkiem, kas saņēma ieteikto devu, novēroja nepastāvīgus krampjus.

Parastajos genotoksicitātes pētījumos efavirens nebija mutagēns vai klastogēns. Kancerogenitātes pētījumi uzrādīja palielinātu aknu un plaušu audzēju incidenci peļu mātītēm, bet ne tēviņiem. Audzēju veidošanās mehānisms un to iespējamais nozīmīgums cilvēkiem nav zināms. Kancerogenitātes pētījumi peļu tēviņiem un žurku tēviņiem un mātītēm bija negatīvi.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi uzrādīja palielinātu augļu uzsūkšanos žurkām. Ar efavirensu ārstētām žurkām un trušiem nenovēroja augļu malformācijas. Tomēr malformācijas novēroja 3 no 20 *Cynomolgus* pērtiķu augļiem/mazuļiem, kas saņēma efavirensu devās, ar kurām sasniegtā efavirensa koncentrācija plazmā bija līdzīga kā cilvēkiem. Anencefāliju un vienpusēju anoftalmiju ar sekundāru mēles palielināšanos novēroja vienam auglim, mikroftalmiju novēroja citam auglim un šķeltas aukslējas novēroja trešajam auglim.

Emtricitabīns

Neklīniskajos drošuma farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes potenciāla un reproduktīvās un attīstības toksicitātes standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīnu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tenofovīra disoproksils

Neklīniskajos standartpētījumos ar tefenovīra disoproksilu iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atrades atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, no devām, kas lielākas vai vienādas ar klīniskā lietojamām, ar iespējamu nozīmi klīniskajā lietojumā, ietvēra toksisku ietekmi uz nierēm un kauliem un fosfātu koncentrācijas pazemināšanos serumā. Toksiskā ietekme uz kauliem tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts KMB (žurkām un suņiem). Toksiskā ietekme uz kauliem jaunām pieaugušām žurkām un suņiem notika ar devām, kas ≥ 5 reizes pārsniedza devas pediatrikajiem un pieaugušajiem pacientiem; toksiska ietekme uz kauliem notika nepieaugušiem inficētiem pērtiķiem ar ļoti augstu devu pēc subkutānas devas ievadīšanas (≥ 40 reizes pārsniedzot devu pacientiem). Atrades pētījumos ar žurkām un pērtiķiem norādīja, ka pastāv no vielas atkarīgs fosfātu uzsūkšanās samazinājums zarnās ar potenciālu sekundāru KMB samazināšanos.

Genotoksicitātes pētījumi atklāja pozitīvus rezultātus *in vitro* peļu limfomas analizēs, neskaidrus rezultātus vienā no celmiem, kas tika izmantoti *Ames* testā, un vāji pozitīvus rezultātus primāro žurku hepatocītu UDS testā. Tomēr tas bija negatīvs *in vivo* peļu kaulu smadzeņu mikrokodolu testā.

Mutes kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm atklāja tikai zemu duodenālo audzēju incidenci ar ārkārtīgi augstām devām pelēm. Šo audzēju nozīmība cilvēkiem ir maz ticama.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, fertilitātes, grūtniecības vai augļu parametriem. Tomēr tenofovīra disoproksils pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumos ar mātītēm toksiskām devām samazināja kucēnu dzīvotspējas indeksu un kucēnu svaru.

Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila kombinācija

Vienu mēnesi ilgos vai īsākos genotoksicitātes un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar šo abu komponentu kombināciju nekonstatēja toksikoloģiskās ietekmes pastiprināšanos, salīdzinot ar atsevišķu komponentu toksicitātes pētījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija kroskarmeloze
Hidroksipropilceluloze
Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Talks

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi
Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 30 dienas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu skrūvējamu vāku un karsto aizvalcējumu (ar alumīnija foliju).
Pudelē ir 30 apvalkotās tabletes un silikagela mitruma absorbentu (tvertnē).

Pieejami šādi iepakojumi:

ārējā kārbīņa, kurā ir 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm, un ārējā kārbīņa, kurā ir 90 (3 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pudeli atver, spiežot bērniem neatveramo vāku leju un griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

1/17/1210/001

1/17/1210/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 17. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 17. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMS UZ PUDELES UN KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fosfātu, kas atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

30 tabletes

90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Izlietot 30 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

Atvēršanas datums: [tikai uz ārējā iepakojuma]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1210/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1210/002 90 (3x30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [tikai ārējam iepakojumam]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [tikai ārējam iepakojumam]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC [tikai ārējam iepakojumam]
SN [tikai ārējam iepakojumam]
NN [tikai ārējam iepakojumam]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un kādam nolūkam tās lieto

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva satur trīs aktīvās vielas, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai:

- Efavirenzis ir ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI).
- Emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI).
- Tenofovīrs ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Katra no šīm aktīvajām vielām, kas zināmas arī kā pretretrovīrusu medikamenti, darbojas, traucējot enzīma (reversās transkriptāzes) darbību, kas ir nozīmīga vīrusa vairošanās procesā.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva paredzēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem sākot no 18 gadu vecuma, kuri pirms tam tika ārstēti ar citām pretretrovīrusu zālēm un kuriem HIV-1 infekcija tiek kontrolēta vismaz trīs mēnešus. Jābūt veiksmīgai pacientam iepriekš veiktajai HIV ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas

Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret efavirenzu, emtricitabīnu, tenofovīru, tenofovīra disoproksilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jums ir smaga aknu slimība.**
- **ja Jums ir sirds slimība, piem., patoloģisks elektriskais signāls, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, kas izraisa augstu sirdsdarbības traucējumu risku (*Torsade de Pointes*).**
- ja kāds Jūsu ģimenes loceklis (vecāki, vecvecāki, brāļi vai māsas) ir pēkšņi miris sirds problēmu dēļ vai ir piedzimis ar sirds problēmām.
- ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir augsts vai zems elektrolītu līmenis, piem., kālija vai magnija līmenis asinīs.
- **ja Jūs pašreiz lietojat kādu no zemāk uzskaitītajām zālēm (skatīt arī „Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva”):**
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto siena drudža vai citas alerģijas ārstēšanai),

- **bepridilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
- **cisapridu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),
- **elbasvīru vai grazoprevīru** (lieto C hepatīta ārstēšanai),
- **melnā rudzu grauda alkaloīdus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
- **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
- **pimozīdu, imipramīnu, amitriptilīnu vai klomipramīnu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un nemiera gadījumā),
- **vorikonazolu** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai),
- **flekainīdu, metoprololu** (lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai),
- **noteiktas antibiotikas** (makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu),
- **triazola pretsēnīšu līdzekļus,**
- **noteiktus pretmalārijas līdzekļus,**
- **metadonu** (lieto opiātu atkarības ārstēšanai).

Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu. Šo zāļu lietošana kopā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai arī šīs zāles var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Šīs zāles neizārstē HIV infekciju. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas laikā Jums joprojām var attīstīties infekcija vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.
- Jums joprojām jāpaliek ārsta uzraudzībā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jūs lietojat citas zāles,** kas satur efavirenzu, emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot kopā ne ar vienu no minētajām zālēm.
 - **ja Jums ir vai ir bijusi nieru slimība,** vai arī analīzes liecina par nieru darbības problēmām. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva neiesaka lietot, ja Jums ir mērena vai smaga nieru slimība.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var ietekmēt nieru darbību. Pirms ārstēšanas sākšanas ārsts var likt veikt asins analīzes, lai pārbaudītu nieru darbību. Jūsu ārsts var arī likt veikt asins analīzes ārstēšanas laikā, lai kontrolētu nieru darbību.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva parasti nelieto kopā ar citām zālēm, kas var bojāt nieres (skatīt Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Ja no tā nav iespējams izvairīties, ārsts kontrolēs Jūsu nieru darbību reizi nedēļā.

 - **ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, piem., patoloģisks elektriskais signāls, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos.**

- **ja Jums ir bijušas psihiskās slimības**, tai skaitā depresija vai atkarība no narkotiskām vielām vai alkohola. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir depresija, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. punktu, Iespējamās blakusparādības).
- **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādas no minētajām zālēm, ārsts vēlēšies pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārliecinātos, ka to neietekmē Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli.
- **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts**. Pacientiem ar aknu slimību, tai skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību, vai nozīmēt citas zāles. **Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt augstāk 2. punktu, Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva šādos gadījumos).

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu. Abām Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvā esošām aktīvām vielām — tenofovīra disoproksilam un emtricitabīnam piemīt zināma aktivitāte pret B hepatīta vīrusu, lai gan emtricitabīns nav reģistrēts B hepatīta infekcijas ārstēšanai. Jūsu hepatīta simptomi var paasināties pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas pārtraukšanas. Ārsts regulāri var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību (skatīt 3. punktu, Ja Jūs pārtraucat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva).

- Neatkarīgi no aknu slimības vēstures Jūsu ārsts apsvērs regulāru asins analīžu nepieciešamību, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību.
- **ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem**. Pētījumos piedalījās parāk maz cilvēku, kuri vecāki par 65 gadiem. Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir nozīmēts Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ārsts Jūs uzmanīgi novēros.
- **Ja sākat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Zentiva, pievērsiet uzmanību:**
 - **reiboņa pazīmēm, miega traucējumiem, miegainībai, traucētai koncentrēšanās spējai vai murgainiem sapņiem**. Šīs blakusparādības var parādīties 1. vai 2. ārstēšanas dienā un parasti pāriet pēc pirmajām 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām.
 - **jebkāda veida izsitumiem uz ādas**. Izsitumus varētu būt izraisījuši Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar čūlu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un nekavējoties informējiet ārstu. Ja, lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad arī, lietojot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, Jums ir paaugstināts risks, ka varētu veidoties izsitumi.
 - **jebkādam iekaisuma vai infekcijas pazīmēm**. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta pret HIV infekciju vērstu medikamentu lietošana, var parādīties agrāko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informēties savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

- **kaulu problēmām.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informēties savu ārstu.

Problēmas ar kauliem (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt izraisa lūzumus) ir arī iespējamās nieru kanāliņu šūnu bojājumu rezultātā (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoproksils var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos. Kopumā, tenofovīra disoproksila ietekme uz ilgtermiņa kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem un pediatriem pacientiem nav skaidra.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs zināt, ka Jums ir osteoporoze. Pacientiem ar osteoporozi ir lielāks lūzumu risks.

Bērni un pusaudži

- **Nedodiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bērniem un pusaudžiem,** kas jaunāki par 18 gadiem. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Jūs nedrīkstat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2. punkta sākumā pēc Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva šādos gadījumos. Tur minēti daži zināmākie medikamenti un daži augu izcelsmes preparāti (ieskaitot asinszāli), kas var izraisīt nopietnas mijiedarbības reakcijas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Tāpat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur efavirenzu (izņemot, ja to iesaka Jūsu ārsts), emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas zāles, kas var bojāt nieres. Tālāk minēti daži piemēri:

- aminoglikozīdi, vankomicīns (zāles baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai),
- foskarnets, ganciklovīrs, cidofovīrs (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai),
- amfotericīns B, pentamidīns (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai),
- interleikīns-2 (vēža ārstēšanai).
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādus augu valsts preparātus, kā Ginkgo biloba ekstraktus. Tā rezultātā var mainīties

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vai citu zāļu līmenis Jūsu asinīs. Šādā gadījumā Jūsu zāles var neiedarboties atbilstoši, vai arī var paasināties nevēlamās blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam būs nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārbaudīt to līmeni asinīs. **Ir svarīgi informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat jebko no tālāk uzskaitītā:**

- **Zāles, kas satur didanozīnu (HIV infekcijas ārstēšanai):** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur didanozīnu, var paaugstināt didanozīna līmeni asinīs, un iespējama CD4 šūnu skaita samazināšanās. Retāk ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisumu un laktātacidozi (palielināts pienskābes daudzums asinīs), kas dažkārt izraisīja nāves gadījumus, kad vienlaicīgi tika lietotas tenofovīra disoproksilu un didanozīnu saturošas zāles. Ārsts uzmanīgi apsvērs, vai ārstēt Jūs ar tenofovīra un didanozīna kombināciju.
- **Citas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai:** šādus proteāzes inhibitorus: darunavīru, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, ritonavīru vai ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru, vai sakvinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu. Pastāstiet ārstam, arī ja lietojat maraviroku.
- **Zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** elbasvīrs/grazoprevīrs, glekaprevīrs/pibrentasvīrs, sofosbuvīrs/velpatasvīrs, sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs.
- **Zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams.
- **Zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsantus):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var samazināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt efavirenza, vienas no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļām, daudzumu asinīs. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretkrampju līdzeklis.
- **Zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju,** tai skaitā tuberkulozes un ar AIDS-saistīto mikobaktēriju (*Mycobacterium avium*) kompleksa, ārstēšanai: klaritromicīnu, rifabutīnu, rifampicīnu. Ārsts varētu izlemt, ka jāmaina zāļu deva vai jālieto alternatīvs antibiotiskais līdzeklis. Ārsts varētu arī izlemt, ka, lai ārstētu HIV infekciju, Jums jālieto papildus efavirenza deva.
- **Zāles, ko lieto sēnišu infekciju ārstēšanai (pretsēnišu līdzekļi):** itraconazolu vai posakonazolu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var samazināt itraconazola vai posakonazola daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretsēnišu līdzeklis.
- **Zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:** atovakvons/proguanils vai artemeters/lumefantrīns. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var samazināt atovakvona/proguanila vai artemetera/lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs.
- **Hormonālās kontracepcijas līdzekļus, piemēram, kontracepcijas tabletes, injicējamu kontracepcijas līdzekli (piemēram, Depo-Provera) vai kontraceptīvu implantu (piemēram, Implanon):** Jums jāizmanto arī uzticama kontracepcijas barjermetode (skatīt Grūtniecība un barošana ar krūti). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var vājināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Sievietēm, kuras lieto efavirenzu, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļu, kontraceptīvā implanta izmantošanas laikā iestājusies grūtniecība, lai gan nav pierādīts, ka kontraceptīvā līdzekļa darbības traucējumus būtu izraisījusi ārstēšana ar efavirenzu.
- **Sertralīnu,** zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai, jo ārsts var izlemt mainīt sertralīna devu.
- **Bupropionu,** zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai lai palīdzētu Jums atmest smēķēšanu, jo ārsts var izlemt mainīt bupropiona devu.
- **Diltiazēmu vai līdzīgas zāles (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem):** kad Jūs sākat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu.
- **Zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu (dēvētas arī par imūndepresantiem),** piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu. Sākot vai pārtraucot lietot

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ārsts regulāri pārbaudīs imunitāti nomācošā līdzekļa koncentrāciju Jūsu plazmā un, iespējams, mainīs zāļu devu.

- **Varfarīnu vai acenokumarolu** (zāles, ko lieto asinsreces mazināšanai): ārstam var būt jāpielāgo Jūsu lietotā varfarīna vai acenokumarola deva.
- **Ginkgo biloba ekstraktus** (augu valsts preparāts).
- **Metamizolu**, zāles, ko lietot sāpju un drudža ārstēšanai.
- **Prazikvantelu**, zāles, ko lieto dažu parazītu izraisītu infekciju ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm jāizvairās no grūtniecības ārstēšanas laikā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva un 12 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas. Ārsts varētu lūgt Jums veikt grūtniecības testu, lai pirms ārstēšanas ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uzsākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja Jums var iestāties grūtniecība ārstēšanas laikā ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, Jums kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem (tabletēm) vai citiem hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantāti, injekcijas) jālieto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs). Efavirenz, viena no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva aktīvajām vielām, var saglabāties Jūsu asinīs arī pēc ārstēšanas pabeigšanas. Tādēļ Jums jāturpina izmantot iepriekš aprakstītās kontracepcijas metodes vēl 12 nedēļas pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas pārtraukšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Ja Jums iestājusies grūtniecība, Jūs drīkstat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams.

Dzīvnieku augļiem un cilvēku jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā lietoja efavirenz, ir novēroti nopietni defekti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat lietojusi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas laikā. Gan HIV, gan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ar mātes pienu var nokļūt bērna organismā un nopietni kaitēt bērnam.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, **tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību. Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet iekārtas un mehānismus.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

Viena tablete, ko lieto perorāli vienu reizi dienā. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jālieto tukšā dūšā (kas nozīmē 1 stundu pirms ēšanas vai 2 stundas pēc ēšanas), vēlams pirms gulētiešanas. Tas var atvieglot dažas blakusparādības (piemēram, reiboni, miegainību). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jānorij vesela, uzdzertot ūdeni.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jālieto katru dienu.

Ja ārsts izlemj pārtraukt vienas no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļām lietošanu, Jums var dot efavirenzu, emtricitabīnu un/vai tenofovīra disoprosilu katru atsevišķi vai kopā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai.

Bērniem neatverama vāka atvēršana

Atveriet pudeli, spiežot bērniem neatveramo vāku un griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam.

Ja esat lietojis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vairāk nekā noteikts

Ja nejausi esat lietojis pārāk daudz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tabletes, Jums var būt palielināts risks izjust iespējamās blakusparādības no šīm zālēm (skatīt 4. punktu, Iespējamās blakusparādības). Sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet tablešu pudeli, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva devu.

Ja esat izlaidis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva devu un ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas no parastā lietošanas laika, iedzeriet to cik ātri vien iespējams un nākamo devu lietojiet parastajā laikā.

Ja tomēr ir gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks (palikušas mazāk nekā 12 stundas), nelietojiet izlaisto devu. Nogaidiet un nākamo devu lietojiet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jūs atvemjat tableti (1 stundas laikā pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas), iedzeriet vēl vienu tableti. Negaidiet, līdz pienāks laiks nākamajai devai. Ja vemšana Jums bija pēc vairāk nekā 1 stundu kopš Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete.

Ja pārtraucat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Nepārtrauciet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanu pirms neesat to pārrunājis ar ārstu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt atbildes reakciju uz turpmāko ārstēšanu. Ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošana ir pārtraukta, pirms tablešu lietošanas atsākšanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jums ir problēmas vai jāpielāgo deva, ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto katra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļa atsevišķi.

Kad Jums atlicis maz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablešu, dodieties pie sava ārsta vai farmaceita pēc papildinājuma. Tas ir ļoti svarīgi, jo vīrusa daudzums var palielināties, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta pat uz īsu laiku. Vīruss tad var kļūt grūtāk ārstējams.

Ja Jums ir HIV infekcija un B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Dažiem pacientiem bija asins analīžu rezultāti vai simptomi, kas liecināja, ka pēc emtricitabīna vai tenofovīra disoproksila (divas no trīs Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sastāvdaļām) lietošanas pārtraukšanas ir paasinājies hepatīts. Ja Jūs pārtraucat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lietošanu, Jūsu ārsts var ieteikt atjaunot B hepatīta ārstēšanu. Jums varbūt būs jāveic asins analīzes 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību. Dažiem pacientiem ar progresējošu aknu saslimšanu vai aknu cirozi nav ieteicams pārtraukt terapiju, jo tas var novest pie hepatīta pasliktināšanās, kas var apdraudēt Jūsu dzīvību.

Nekavējoties informējiet ārstu par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās smagās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet savam ārstam

- **Laktātacidoze** (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir **reta** (var rasties 1 no 1000 cilvēkiem), bet smaga blakusparādība, kas var būt nāvējoša. Par laktātacidozi var liecināt šādas blakusparādības:
 - dziļa, ātra elpošana,
 - miegainība,
 - slikta dūša (nelabums), vemšana un sāpes vēderā.

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt laktātacidoze, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Citas iespējamās smagās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **retākas** (var rasties 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība), kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindromu, daudzformu eritēmu, skatīt 2. punktu);
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- agresīva uzvedība, pašnāvības tieksmes, savādas domas, paranoja, nespēja skaidri domāt, mainīgs garastāvoklis, nereālu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), pašnāvības mēģinājumi, personības izmaiņas (psihoze), katatonija (stāvoklis, kurā pacients uz laika periodu kļūst kustībnespējīgs un runāt nespējīgs);
- sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- aizmāršība, apjukums, krampji (lēkmes), neskaidra runa, tremors (trīce);
- dzeltenīga ādas vai acu krāsa, nieze vai sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aknu iekaisums;
- nieru kanāliņu bojājumi.

Psihiskās blakusparādības, kas ir papildus augstāk minētajām, ir mānija (maldīgi uzskati), neuroze. Daži pacienti mēģinājuši izdarīt pašnāvību. Šīs problēmas daudz biežāk varētu attīstīties cilvēkiem, kuriem jau bijušas garīgās slimības. Ja Jūs novērojat šos simptomus, vienmēr nekavējoties informējiet ārstu.

Aknu blakusparādības: ja Jūs esat inficēts arī ar B hepatīta vīrusu, pēc terapijas pārtraukšanas hepatīts var pasliktināties (skatīt 3. punktu).

Šādas blakusparādības ir **retas** (tās var rasties 1 no 1000 cilvēkiem):

- aknu mazspēja, kas dažos gadījumos noved pie nāves vai aknu transplantēšanas. Vairumā gadījumu radās pacientiem ar jau esošu aknu slimību, bet ir daži ziņojumi par pacientiem bez esošas aknu slimības;
- nieru iekaisums, liela urīna daudzuma izdalīšanās un slāpes;
- muguras sāpes, ko izraisa nieru darbības problēmas, ieskaitot nieru mazspēju. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai noteiktu, vai jūsu nieres darbojas pareizi;
- kaulu mīkstināšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), kas var notikt nieru kanāliņu šūnu bojājumu dēļ;
- taukainas aknas.

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt kādas no šīm smagajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Visbiežākās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **ļoti biežas** (tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- reibonis, galvassāpes, caureja, slikta dūša, vemšana;
- izsitumi (tai skaitā sarkani plankumi vai pūtītes, dažreiz ar čūlošanos un ādas pietūkumu), kas var būt alerģiska reakcija;
- vājuma sajūta.

Analīzēs var arī konstatēt:

- pazeminātu fosfātu līmeni asinīs;
- paaugstinātu kreatinīna kināzes līmeni asinīs, kas var izraisīt muskuļu sāpes un vājumu.

Citas iespējamās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **biežas** (tās var rasties 1 no 10 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas;
- koordinācijas un līdzsvara traucējumi;
- bažas vai depresija;
- miega traucējumi, murgaini sapņi, grūtības koncentrēties, miegainība;
- sāpes, sāpes vēderā;
- gremošanas problēmas, kas rada diskomfortu pēc ēšanas, uzpūšanās sajūta, gāzu uzkrāšanās (meteorisms)
- apetītes zudums;
- nogurums;
- nieze;
- izmaiņas ādas krāsā, tai skaitā tumšāki ādas plankumi, bieži un rokām un kāju pēdām.

Analīzēs var arī konstatēt:

- zemu leukocītu skaitu (samazināts leukocītu skaits var padarīt Jūs jutīgāku pret infekciju);
- aknu un aizkuņģa dziedzera problēmas;
- paaugstinātu taukskābju (triglicerīdu), bilirubīna vai cukura līmeni asinīs.

Šādas blakusparādības ir **retākas** (tās var rasties 1 no 100 cilvēkiem):

- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes vai muskuļu vājums;
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- sajūta, ka reibst galva vai zūd līdzsvars (vertigo), svilpšana, džinkstēšana vai kāds cits pastāvīgs troksnis ausīs;
- neskaidra redze;
- drebuļi;
- krūšu palielināšanās vīriešiem;

- seksuālās tieksmes samazinājums;
- pietvīkums;
- sausums mutē;
- palielināta apetīte.

Analīzēs var arī konstatēt:

- samazinātu kālija līmeni asinīs;
- palielinātu kreatinīna līmeni asinīs;
- olbaltumvielas urīnā;
- palielinātu holesterīna līmeni asinīs.

Muskuļu sabrukums, kaulu mīkstināšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), muskuļu sāpes, muskuļu vājums un kālija vai fosfāta līmeņa pazemināšanās asinīs var rasties nieru kanāliņu šūnu bojājumu dēļ.

Šādas blakusparādības ir **retas** (tās var rasties 1 no 1000 cilvēkiem)

- niezoši izsitumi uz ādas, ko izraisa reakcija uz saules stariem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Izlietot 30 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva satur

- Aktīvās vielas ir efavirenz, emtricitabīns un tenofovīra disoproksils. Katra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fosfātu, kas atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila.
- Citas tabletes sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, nātrijs kroskarmeloze, hiproloze, nātrijs laurilsulfāts, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, talks.
- Citas tabletes apvalka sastāvdaļas ir polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ārējais izskats un iepakojums

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva apvalkotās tabletes ir rozā, ovālas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagela mitruma absorbētāju, kuram jāpaliek pudelē, lai pasargātu tabletes). Silikagela mitruma absorbētājs atrodas atsevišķā tvertnē, un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi:
ārējā kārbīņa, kura satur 1 pudeli ar 30 apvalkotajām tabletēm, un ārējā kārbīņa, kura satur 3 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>