

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza (*efavirenz*), 200 mg emtricitabīna (*emtricitabine*) un 245 mg tenofovīra disoproksila (*tenofovir disoproxil*) (sukcināta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tabletes ir gaiši oranži rozā, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar noapaļotām malām.
Tabletes izmēri: 20 x 11 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fiksētu devu kombinācija. Tās ir paredzētas cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuriem ar pašreizējo kombinēto pretretrovīrusu terapiju, kas lietota ilgāk nekā 3 mēnešus, novēro virusoloģisko supresiju līdz HIV-1 RNS līmenim < 50 kopijas/ml. Pacientiem nedrīkst būt bijusi virusoloģiski neveiksmīga neviena iepriekšējā pretretrovīrusu terapija un nedrīkst būt vīrusu celmi ar mutācijām, kas rada nozīmīgu rezistenci pret ikvienu no trim Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka aktīvajām vielām (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ieguvumu no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila galvenokārt pamato 48 nedēļu dati no klīniskā pētījuma, kur pacientiem ar stabilu virusoloģisku supresiju kombinēto pretretrovīrusu terapiju nomainīja uz efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pašreiz nav pieejami dati no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila klīniskajiem pētījumiem iepriekš nekad neārstētiem pacientiem vai intensīvi 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 Krka deva ir viena tablete perorāli vienu reizi dienā.

Ja pacients izlaidis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka devu 12 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka deva, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš parastā lietošanas laika un gandrīz ir pienācis laiks nākamajai devai, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

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

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

Ir sagaidāms, ka pēc efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila 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 virusoloģisku supresiju šīs samazināšanās klīniskā nozīme varētu būt ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Ja ārstēšana ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu 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 lieto efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu 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

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

Nieru darbības traucējumi

Neiesaka lietot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu pacientiem ar vidēji smagiem 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 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 efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanu pārtrauc pacientiem ar HIV un B hepatīta vīrusa (HBV) koinfekciju, šie pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās hepatīta paasināšanās pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tabletes 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, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīru). Efavirenz konkurence par citohroma P450 (CYP) 3A4 enzīmu var inhibēt šo medikamentu metabolismu un radīt nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu nelabvēlīgu reakciju (piemēram, sirds aritmiju, ilgstošas sedācijas vai elpošanas nomākuma) 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 efavirenz rosinātu CYP3A4 vai P-gp indukciju, kas var izraisīt elbasvīra/grazoprevīra terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar vorikonazolu. Efavirenz nozīmīgi pazemina vorikonazola koncentrāciju plazmā, tai pat laikā arī vorikonazols nozīmīgi paaugstina efavirenz koncentrāciju plazmā. Tā kā efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils ir fiksētu devu kombinēts produkts, efavirenz devu nevar izmainīt (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Lietošana pacientiem ar:

- pēkšņas nāves 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 nesedatīvus 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 efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils ir fiksētu devu kombinācija, to nedrīkst lietot vienlaikus ar citām zālēm, kas satur tās pašas aktīvās vielas – emtricitabīnu vai tenofovīra disopoksilu. Nedrīkst lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu kopā ar zālēm, kas satur efavirenu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aiz līdzības ar emtricitabīnu, nedrīkst lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu vienlaikus ar tādiem citidīna analogiem kā lamivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nedrīkst lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu vienlaikus ar adefovīra dipivoksilu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu un didanozīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaicīgi lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu un sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, jo ir sagaidāms, ka pēc efavirena 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 efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila drošumu un efektivitāti kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

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

Pāreja no proteāzes inhibitoru (PI) balstītas pretretrovīrusu shēmas

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

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri lieto efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu 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 pacientu ārstēšanā.

Pārtikas ietekme

Lietojot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu kopā ar pārtiku, var pastiprināties efavirena iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Iesaka lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu tukšā dūšā, vislabāk īsi pirms gulētiešanas.

Aknu slimība

Efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila farmakokinētika, drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām (skatīt 5.2. apakšpunktu) nav noteikta. Efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīrs disopoksils ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) un nepietiekamas informācijas dēļ nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā efavirenzs galvenokārt metabolizējas CYP sistēmā, jāievēro piesardzība, nozīmējot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro efavirena izraisītās blakusparādības šādiem pacientiem, 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 (*combination antiretroviral therapy*, 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 Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila terapijas gūtais labums salīdzinājumā ar iespējamo nozīmīgo hepatotoksicitātes risku. Jāapsver iespēja ārstēšanu uz laiku pārtraukt, vai pavisam pārtraukt zāļu lietošanu šādiem pacientiem (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 koinfekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kuri 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 HBV koinfekciju.

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

Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila drošums un efektivitāte hroniskas HBV infekcijas ārstēšanā nav noteikta. Emtricitabīnam un tenofovīram atsevišķi un kombinācijā farmakodinamikas pētījumos pierādīta aktivitāte pret HBV (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ierobežota klīniskā pieredze liecina, ka, lietotam kombinētā pretretrovīrusu terapijā HIV infekcijas kontrolei, emtricitabīnam un tenofovīra disoprosilam piemīt pret-HBV iedarbība. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra 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 efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz četrus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu. Nepieciešamības gadījumā jāatjauno B hepatīta ārstēšana. Pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi nav ieteicama terapijas pārtraukšana, jo hepatīta turpmākā ārstēšana var novest pie aknu funkciju dekompensācijas.

QTc intervāla pagarināšanās

Ar efavirenza 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, jāapsver efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila alternatīvas.

Psihiatriskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēti ar efavirenu, ir novērotas psihiatriskas nevēlamas blakusparādības. Pacientiem, kuriem 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, nāvi pašnāvības rezultātā, 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, ja tas apstiprinās, noteiktu, vai terapijas turpināšanas risks pārsniedz ieguvumus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nervu sistēmas simptomi

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirenza dienā, bieži novēroja šādas tālāk norādītās, bet ne tikai, nevēlamās blakusparādības kā reibonis, bezmiegs, miegainība, traucēta koncentrēšanās spēja un murgaini sapņi. Reiboni novēroja arī emtricitabīna un tenofovīra disoprosila 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, 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

Neiesaka lietot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min). Pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešams pielāgot emtricitabīna un tenofovīra disoprosila devu, ko nevar izdarīt ar kombinēto tableti (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Jāizvairās no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas, ja vienlaikus vai nesen lietoti nefrotoksiski medikamenti. Ja nevar izvairīties no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila 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 lielas devas vai vairākus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disoprosilu, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu vienlaikus ar NPL, atbilstoši jāpārbauda nieru darbība.

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

Pirms efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila 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 efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, 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 efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils ir kombinēts medikaments un atsevišķu sastāvdaļu dozēšanas intervālus nevar mainīt, ārstēšana ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu 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 efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas iespēja. Ja jāpārtrauc ārstēšana ar kādu no efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila sastāvdaļām vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disoprosila preparāti.

Iedarbība uz kauliem

144 nedēļas ilgā kontrolētā klīniskajā pētījumā (GS-99-903), kurā salīdzināja tenofovīra disoprosilu ar stavudīnu kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenu ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš nekad neārstētiem pacientiem, abās terapijas grupās novēroja nelielu kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanos gūžā un mugurkaulā. 144. nedēļā KMB samazināšanās mugurkaulā un kaulu biomarkieru pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija stipri izteiktākas tenofovīra disoprosila terapijas grupā. Līdz 96. nedēļai KMB samazināšanās gūžā bija stipri izteiktākas šajā grupā. Taču pēc 144 nedēļām šajā pētījumā nekonstatēja palielinātu lūzumu risku vai klīniski nozīmīgu kaulu bojājumu pazīmes.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsriezuma) visizteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu kā daļu no papildinātas proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu anomālijas, kas saistītas ar tenofovīra disoprosila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoprosila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozi, kuriem ir augsts lūzumu risks, jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Kaulu anomālijas, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā ilgstošas vai progresējošas kaulu sāpes un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīta ar tenofovīra disoprosila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tenofovīra disoprosils var arī izraisīt kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanos.

Ja rodas aizdomas par kaulu anomālijām vai tādas tiek konstatētas, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

Ādas reakcijas

Ziņots par viegliem-mēreniem izsitumiem, lietojot efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila aktīvās vielas katru atsevišķi. Izsitumi, ko izraisa efavirens, turpinot ārstēšanu parasti izzūd. Piemēroti antihistamīna līdzekļi un/vai kortikosteroīdi var uzlabot panesību un paātrināt izsitumu izzušanu. Nopietni izsitumi, ko pavada pūšļu veidošanās, mitra ādas lobīšanās vai izčūlojumi, ir ziņoti mazāk nekā 1% ar efavirenu ārstēto pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daudzformu eritēmu vai Stīvensa-Džonsona sindromu novēroja aptuveni 0,1% pacientu. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana jāpārtrauc pacientiem ar nopietniem izsitumiem, ko pavada pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās, gļotādas iesaistīšanās procesā vai drudzis. Efavirenza lietošanas pieredze pacientiem, kuri pārtrauca lietot citus ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) klases pretretrovīrusu medikamentus, ir ierobežota. Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils 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*

Nukleo(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 nukleo(t)īdu 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, hiperlipāzēmija). 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 nukleo(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 oportūniskajiem 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 mutācijām

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

Gados vecāki cilvēki

Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils nav pētīts pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem ir pavājināta aknu vai nieru funkcija, tāpēc ir jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksilu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils satur efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra

disoprosilu, jebkura mijiedarbība, ko novēro ar katru aktīvo vielu atsevišķi, var būt arī efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas laikā. Mijiedarbības pētījumi ar šīm aktīvajām vielām veikti tikai pieaugušajiem.

Tā kā efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils ir fiksētu devu kombinācija, to nedrīkst lietot kopā ar citiem medikamentiem, kas satur efavirensu, emtricitabīnu vai tenofovīra disoprosilu. Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur efavirensu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aiz līdzības ar emtricitabīnu, efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot vienlaikus ar tādiem citidīna analogiem kā lamivudīnu. Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot kopā ar adefovīra dipivoksilu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

Efavirens *in vivo* inducē CYP3A4, CYP2B6 un UGT1A1. Vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, var būt pazemināta koncentrācija plazmā, ja tās tiek lietotas vienlaicīgi ar efavirensu. Efavirens 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).

Efavirensa 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 efavirensa koncentrācijas pazemināšanos plazmā. 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 tādas CYP mediētas mijiedarbības iespēja ar citiem medikamentiem, kurā iesaistīti emtricitabīns un tenofovīra disoprosils, ir neliela.

Kanabionīdu testu iedarbība

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

Vienlaicīgas lietošanas kontrindikācijas

Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisapīdu, midazolāmu, triazolāmu, pimozīdu, 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

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

Vorikonazols

Efavirensu un vorikonazolu standarta devās vienlaikus lietot nedrīkst. Tā kā efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils ir fiksētu devu kombinācija, efavirensa devu mainīt nevar; tāpēc vorikonazolu nevajadzētu lietot kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (skatīt 4.3. apakšpunktu)

*Asinszāle (*Hypericum perforatum*)*

Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot kopā ar asinszāli vai augu valsts preparātiem, kas satur asinszāli. Lietojot vienlaikus ar asinszāli, var samazināties efavirensa līmenis

plazmā, jo asinszāle inducē aktīvo vielu 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).

Metamizols

Efavirenza vienlaicīga lietošana ar metamizolu, kas ir metabolizējošo enzīmu, tostarp CYP2B6 un CYP3A4, induktors, var izraisīt efavirenza koncentrācijas samazināšanos plazmā, kā rezultātā var samazināties tā klīniskā efektivitāte. Tādēļ, vienlaicīgi lietojot metamizolu un efavirenu, ir jāievēro piesardzība; klīniskā atbildes reakcija un/vai zāļu līmenis ir atbilstoši jāuzrauga.

QTc intervālu pagarinošas zāles

Kontrindicēta efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila vienlaikus lietošana ar zālēm, kas zināmas kā QTc intervāla pagarinošas un var izraisīt *Torsade de Pointes*, piemēram, IA un III klases pretaritmijas līdzekļi, neiroleptiskie līdzekļi, antidepresanti, noteiktas antibiotikas, ieskaitot dažas šādu klašu zāles: makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu un triazola pretsēnīšu līdzekļus, noteikti nesedatīvie 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 disoprosila kombinācijas dozēšanas rekomendācijas. Tādēļ atazanavīru/ritonavīru un efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Didanozīns

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un didanozīnu kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Sofosbuvīrs/velpatasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu 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, efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils 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 lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu vienlaikus ar vai neilgi pēc nefrotoksiskiem medikamentiem. Tālāk uzskaitīti daži, bet ne visi šie medikamenti: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Prazikvantels

Vienlaicīga lietošana ar efavirenu 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 efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu 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. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila vai to atsevišķo sastāvdaļu un citu medikamentu mijiedarbība

Medikamenti pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz aktīvo vielu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Līdzekļi pret HIV vīrusu		
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disopoksils (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 42 līdz ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 līdz ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 līdz ↑ 10) Atazanavīra/ritonavīra lietošana kopā ar tenofovīru pastiprināja tenofovīra iedarbību. Augstāka tenofovīra koncentrācija var potencēt ar tenofovīra lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, nieru slimības ieskaitot.	Atazanavīru/ritonavīru un efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu kopā lietot neiesaka.
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirenzs (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., visus lietojot ēšanas laikā)	Atazanavīrs (vakarā): AUC: ↔* (↓ 9% līdz ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 līdz ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 līdz ↓ 51)	
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirenzs (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., visus lietojot ēšanas laikā)	Atazanavīrs (vakarā): AUC: ↔*/** (↓ 10% līdz ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% līdz ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 līdz ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * 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. Efavirenza lietošana kopā ar atazanavīru/ritonavīru nav ieteicama.	
Atazanavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Darunavīrs/ritonavīrs/efavirenzs (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) Efavirenzs: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibīcija)	Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošana kopā ar 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils ir jālieto kopā ar darunavīru/ritonavīru, jālieto ārstēšanas shēma ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā. Darunavīrs/ritonavīrs
Darunavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disopoksils	Darunavīrs: AUC: ↔	

(300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * mazāka nekā ieteicamā deva	Cmin: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	kombinācijā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu 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/efavirens (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav raksturīga.	Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un fosamprenavīru/ritonavīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu. Skatīt rindu par ritonavīru turpmāk.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Indinavīrs/efavirens (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Indinavīrs: AUC: ↓ 31% (↓ 8 līdz ↓ 47) Cmin: ↓ 40% Līdzīgu indinavīra iedarbības mazināšanos novēroja, lietojot 1 000 mg indinavīra q8h kopā ar 600 mg q.d. efavirensa. (CYP3A4 indukcija) Par efavirensa lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt zemāk apakšpunktā par ritonavīru.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas indinavīram kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu. Tā kā indinavīra koncentrācijas samazināšanās klīniskā nozīme nav noteikta, jāņem vērā novērotās farmakokinētiskās mijiedarbības nozīme, ja izvēlas terapijas shēmu, kas satur gan efavirensu, efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila sastāvdaļu, gan indinavīru.
Indinavīrs/emtricitabīns (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ Cmax: ↔	
Indinavīrs/tenofovīra disoprosils (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔	
Lopinavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoprosils (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavīrs/ritonavīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovīrs:	

	AUC: ↑ 32% (↑ 25 līdz ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 līdz ↑ 66) Augstākas tenofovīra koncentrācijas var potencēt ar tenofovīra lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, nieru slimības ieskaitot.	efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu kopā lietot neiesaka.
Lopinavīrs/ritonavīra mīkstās kapsulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai/efavirens Lopinavīrs/ritonavīra tabletes/efavirens (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nozīmīga lopinavīra iedarbības samazināšanās, kas rada nepieciešamību pielāgot lopinavīra/ritonavīra devas. Lietojot efavirenu kopā ar diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (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 efavirena koncentrāciju (vēstures dati). Lopinavīra koncentrācija: ↓ 30-40% Lopinavīra koncentrācija: līdzīga kā lietojot lopinavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divreiz dienā bez efavirena. Lietojot kopā ar efavirenu, jāpielāgo lopinavīra/ritonavīra deva. Par efavirena lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt zemāk apakšpunktā par ritonavīru.	
Lopinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Ritonavīrs/efavirens (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavīrs: AUC no rīta: ↑ 18% (↑ 6 līdz ↑ 33) AUC vakarā: ↔ Cmax no rīta: ↑ 24% (↑ 12 līdz ↑ 38) Cmax vakarā: ↔ Cmin no rīta: ↑ 42% (↑ 9 līdz ↑ 86) Cmin vakarā: ↑ 24% (↑ 3 līdz ↑ 50) Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 34) Cmax: ↑ 14% (↑ 4 līdz ↑ 26) Cmin: ↑ 25% (↑ 7 līdz ↑ 46) (CYP-mediētā oksidatīvā metabolisma inhibīcija) Ja efavirenu 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 efavirena un ritonavīra devu (100 mg, vienu vai divas reizes dienā) vienlaicīgas lietošanas	Ritonavīra 600 mg devas un efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu kopā lietot neiesaka. Ja efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu lieto kopā ar mazām ritonavīra devām, jāņem vērā, ka iespējamās farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ pieaugs ar efavirena lietošanu saistīto blakusparādību biežums.

	panesību.	
Ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Ritonavīrs/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sahinavīrs/ritonavīrs/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Par efavirensa lietošanu ar mazām ritonavīra devām, kombinācijā ar proteāzes inhibitoriem, skatīt apakšpunktā par ritonavīru iepriekš.	Dati nav pietiekami, lai noteiktu dozēšanas rekomendācijas sahinavīram/ritonavīram kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu. Sahinavīru/ritonavīru un efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu kopā lietot neiesaka. Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nav ieteicams lietot kombinācijā ar sahinavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru.
Sahinavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils	Lietojot tenofovīra disoproksilu vienlaikus ar ritonavīru un sahinavīru, klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību nekonstatēja.	
Sahinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
CCR5 antagonists		
Maraviroks/efavirens (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroks: AUC12h: ↓ 45% (↓ 38 līdz ↓ 51) Cmax: ↓ 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: AUC12h: ↔ Cmax: ↔ Tenofovīra koncentrācija nav noteikta, ietekme nav gaidāma.	
Maraviroks/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Integrāzes līnijas pārneses inhibitori		
Raltegravīrs/efavirens (400 mg vienreizēja deva /-)	Raltegravīrs: AUC: ↓ 36% C12h: ↓ 21% Cmax: ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un raltegravīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Raltegravīrs/tenofovīra disoproksils (400 mg b.i.d./-)	Raltegravīrs: AUC: ↑ 49% C12h: ↑ 3% Cmax: ↑ 64% (mijiedarbības mehānisms nav zināms) Tenofovīrs: AUC: ↓ 10% C12h: ↓ 13% Cmax: ↓ 23%	
Raltegravīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
NRTI un NNRTI		
NRTI/efavirens	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 efavirens, un ir maz	Ņemot vērā lamivudīna un efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila sastāvdaļas emtricitabīna līdzību, efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot vienlaikus ar lamivudīnu (skatīt

	ticams, ka tie varētu konkurēt par vieniem un tiem pašiem metabolajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	4.4. apakšpunktā).
NNRTI/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā divu NNRTI lietošana nenodrošina papildus efektivitāti vai drošumu, efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu neiesaka lietot kopā ar vēl kādu citu NNRTI.
Didanozīns/tenofovīra disoproksils	Vienlaicīgas tenofovīra disoproksila un didanozīna lietošanas rezultātā didanozīna sistēmiskā iedarbība pieauga par 40-60%.	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu neiesaka lietot kopā ar didanozīnu. Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktātacidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoproksila un didanozīna 400 mg/dienā vienlaicīga lietošana 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 un tenofovīra disoproksila lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par augstu virusoloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko izmanto HIV-1 infekcijas ārstēšanai.
Didanozīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	
Didanozīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta	
Līdzekļi pret C hepatīta vīrusu		
Elbasvīrs/grazoprevīrs + efavirens	Elbasvīrs: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% (CYP3A4 vai P-gp indukcija - iedarbība uz elbasvīru) Grazoprevīrs: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87% (CYP3A4 vai P-gp indukcija - iedarbība uz grazoprevīru) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās virusoloģiskās 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/efavirens	Paredzamā iedarbība: glekaprevīrs: ↓	Vienlaicīga glekaprevīra/pibrentasvīra un

	pibrentasvīrs: ↓	efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila sastāvdaļas efavirensa lietošana var ievērojami samazināt glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var samazināties terapeitiskā ietekme. Glekaprevīru/pibrentasvīru nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu. Plašāku informāciju skatīt glekaprevīra/pibrentasvīra zāļu aprakstā.
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvīrs: AUC: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↓ 25) Cmax: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↑ 25) Cmin: ↓ 34% (↓ 43 līdz ↑ 24) Sofosbuvīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS331007¹: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 98% (↑ 77 līdz ↑ 123) Cmax: ↑ 79% (↑ 56 līdz ↑ 104) Cmin: ↑ 163% (↑ 137 līdz ↑ 197)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 līdz ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↓ 53% (↓ 61 līdz ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 līdz ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 līdz ↓ 48) Efavirens: AUC: ↔	Ir sagaidāms, ka pēc vienlaicīgas efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila un sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra lietošanas, velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija plazmā mazināsies. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 81% (↑ 68 līdz ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 līdz ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 līdz ↑ 143)	
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Mijiedarbība pētīta tikai ar sofosbuvīru/velpatasvīru. <i>Sagaidāms:</i> Voksilaprevīrs: ↓	
Sofosbuvīrs (400 mg q.d.) + Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 līdz ↑ 10) GS331007¹: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 līdz ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 līdz ↑ 45) Cmin: ↔	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu un sofosbuvīru var ievadīt kopā bez devas pielāgošanas.
Antibiotikas		
Klaritromicīns/efavirens (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromicīns: AUC: ↓ 39% (↓ 30 līdz ↓ 46) Cmax: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 35) Klaritromicīna 14- hidroksimetabolīts: AUC: ↑ 34% (↑ 18 līdz ↑ 53) Cmax: ↑ 49% (↑ 32 līdz ↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 3 līdz ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46% neinficētu brīvprātīgo parādījās izsitumi, ja viņi lietoja efavirensu un	Klaritromicīna plazmas līmeņa izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Vajadzētu apsvērt klaritromicīna aizvietošanas iespējas (piemēram, azitromicīns). Citu makrolīdu antibiotiku, tādu kā eritromicīns, lietošana kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu nav pētīta.

	klaritromicīnu.	
Klaritromicīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Klaritromicīns/tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pretmikrobu līdzekļi		
Rifabutīns/efavirens (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutīns: AUC: ↓ 38% (↓ 28 līdz ↓ 47) Cmax: ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) Cmin: ↓ 45% (↓ 31 līdz ↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 12% (↓ 24 līdz ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Rifabutīna dienas deva jāpalielina par 50%, ja to lieto kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu. Jāapsver rifabutīna devas dubultošana, ja rifabutīnu lieto 2 vai 3 reizes nedēļā dozēšanas shēmā kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu. Šī devas pielāgojuma klīniskais efekts nav pienācīgi novērtēts. Veicot devas pielāgošanu, jāņem vērā individuālā panesība un virusoloģiskā reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Rifabutīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifabutīns/tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rifampicīns/efavirens (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 36) Cmax: ↓ 20% (↓ 11 līdz ↓ 28) Cmin: ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) (CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)	Lietojot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu vienlaikus ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, papildu 200 mg efavirensa dienā (kopumā 800 mg) var radīt līdzīgu iedarbību kā efavirensa dienas deva 600 mg, lietojot bez rifampicīna. Šīs devas pielāgošanas klīniskais efekts nav atbilstoši novērtēts. Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā panesība un virusoloģiskā atbildes reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rifampicīna deva nav jāpielāgo, ja to lieto kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu.
Rifampicīns/tenofovīra disoprosils (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicīns: AUC: ↔ Cmax: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔	
Rifampicīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols/efavirens (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazols: AUC: ↓ 39% (↓ 21 līdz ↓ 53) Cmax: ↓ 37% (↓ 20 līdz ↓ 51) Cmin: ↓ 44% (↓ 27 līdz ↓ 58) (itakonazola koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 indukcija) Hidroksiitakonazols: AUC: ↓ 37% (↓ 14 līdz ↓ 55) Cmax: ↓ 35% (↓ 12 līdz ↓ 52) Cmin: ↓ 43% (↓ 18 līdz ↓ 60) Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↔	Tā kā nav iespējams sniegt ieteikumus par itakonazola devu, lietojot vienlaikus ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, jāapsver alternatīva pretvēža līdzekļu terapija.

	Cmin: ↔	
Itrakonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Itrakonazols/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/efavirens (-/400 mg q.d.)	Posakonazols: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 45% (UDP-G indukcija)	Jāizvairās no posakonazola un efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila vienlaicīgas lietošanas, izņemot gadījumus, ja ieguvums pacientam attaisno risku.
Posakonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorikonazols/efavirens (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazols: AUC: ↓ 77% Cmax: ↓ 61% Efavirens: AUC: ↑ 44% Cmax: ↑ 38% (oksidatīvā metabolisma konkurējošā inhibīcija) Efavirensa un vorikonazola vienlaikus lietošana standarta devās ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	Tā kā efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils ir fiksētu devu kombinācija, efavirensa devu nevar mainīt; tādēļ vorikonazolu un efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu vienlaikus lietot nedrīkst.
Vorikonazols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorikonazols/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pretmalārijas līdzekļi		
Artemeters/lumefantrīns/efavirens (20/120 mg tabletes, 6 devas ar 4 tabletēm katrā, 3 dienu laikā/600 mg q.d.)	Artemeters: AUC: ↓ 51% Cmax: ↓ 21% Dihidroartemizinīns (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 46% Cmax: ↓ 38% Lumefantrīns: AUC: ↓ 21% Cmax: ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% Cmax: ↔ (CYP3A4 indukcija)	Tā kā artemetera, dihidroartemizinīna vai lumefantrīna koncentrācijas samazināšanās var izraisīt mazāku aizsardzību pret malāriju, lietojot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu vienlaikus ar artemetera/lumefantrīna tabletēm, jāievēro piesardzība.
Artemeters/lumefantrīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Artemeters/lumefantrīns/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/efavirens (250/100 mg reizes deva/600 mg q.d.)	Atovakvons: AUC: ↓ 75% (↓ 62 līdz ↓ 84) Cmax: ↓ 44% (↓ 20 līdz ↓ 61) Proguanils: AUC: ↓ 43% (↓ 7 līdz ↓ 65) Cmax: ↔	Jāizvairās no atovakvona/proguanila vienlaicīgas lietošanas ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu.

Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns/efavirens (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepīns: AUC: ↓ 27% (↓ 20 līdz ↓ 33) Cmax: ↓ 20% (↓ 15 līdz ↓ 24) Cmin: ↓ 35% (↓ 24 līdz ↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32 līdz ↓ 40) Cmax: ↓ 21% (↓ 15 līdz ↓ 26) Cmin: ↓ 47% (↓ 41 līdz ↓ 53) (karbamazepīna koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 indukcija; efavirensa koncentrācijas pazemināšanās: CYP3A4 un CYP2B6 indukcija) Nav datu par efavirensa vai karbamazepīna lielāku devu vienlaicīgu lietošanu.	Nav dozēšanas ieteikumu efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila 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 efavirensu, emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu nav veikti. Kopā ar efavirensu iespējama fenitoīna, fenobarbitāla un citu pretkrampju līdzekļu, kas ir CYP izoenzīmu substrāti, plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Ja efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu lieto kopā ar pretkrampju līdzekli, kas ir CYP izoenzīmu substrāts, periodiski jākontrolē pretkrampju līdzekļa līmenis.
Valproiskābe/efavirens (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga ietekme uz efavirensa farmakokinētiku nav novērota. Ierobežots daudzums datu liecina, ka klīniski nozīmīga ietekme uz valproiskābes farmakokinētiku nav novērota.	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu 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/efavirens Gabapentīns/efavirens	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 efavirens.	Lietojot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu kopā ar vigabatrīnu vai gabapentīnu, deva nav jāpielāgo.
Vigabatrīns/emtricitabīns Gabapentīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vigabatrīns/tenofovīra disoproksils Gabapentīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns/efavirens Acenokumarols/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Efavirens var palielināt vai samazināt varfarīna vai	Lietojot vienlaikus ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovī

	acenokumarola koncentrāciju plazmā un ietekmi.	ra disoproksilu, var būt jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva.
ANTIDEPRESANTI		
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs</i>)		
Sertralīns/efavirens (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralīns: AUC: ↓ 39% (↓ 27 līdz ↓ 50) Cmax: ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 40) Cmin: ↓ 46% (↓ 31 līdz ↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 6 līdz ↑ 16) Cmin: ↔ (CYP3A4 indukcija)	Ja efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu lieto kopā ar sertralīnu, atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina sertralīna devas.
Sertralīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sertralīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Paroksetīns/efavirens (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroksetīns: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Efavirens: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un paroksetīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Paroksetīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Paroksetīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fluoksetīns/efavirens	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.	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un fluoksetīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Fluoksetīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fluoksetīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Norepinefrīna un dopamīna atpakaļsaistes inhibitori		
Bupropions/efavirens [150 mg reizes deva (ilgstošas darbības)/600 mg q.d.]	Bupropions: AUC: ↓ 55% (↓ 48 līdz ↓ 62) Cmax: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 47) Hidroksibupropions: AUC: ↔ Cmax: ↑ 50% (↑ 20 līdz ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina bupropiona deva, taču nedrīkst pārsniegt bupropiona maksimālo ieteicamo devu. Efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.
Bupropions/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Bupropions/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazēms/efavirens (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazēms: AUC: ↓ 69% (↓ 55 līdz ↓ 79) Cmax: ↓ 60% (↓ 50 līdz ↓ 68) Cmin: ↓ 63% (↓ 44 līdz ↓ 75) Dezacetildiltiazēms: AUC: ↓ 75% (↓ 59 līdz ↓ 84) Cmax: ↓ 64% (↓ 57 līdz ↓ 69)	Lietojot kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, diltiazēma deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt diltiazēma zāļu aprakstu).

	Cmin: ↓ 62% (↓ 44 līdz ↓ 75) N-monodezmetil diltiazēms: AUC: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Cmax: ↓ 28% (↓ 7 līdz ↓ 44) Cmin: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5 līdz ↑ 18) Cmax: ↑ 16% (↑ 6 līdz ↑ 26) Cmin: ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirensa farmakokinētikas rādītāju pieaugums nav klīniski nozīmīgs.	
Diltiazēms/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Diltiazēms/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Verapamils, felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Mijiedarbības pētījumi ar efavirensu, emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu nav veikti. Ja efavirensu lieto kopā ar kalcija kanālu blokatoriem, kas ir CYP3A4 enzīmu substrāti, iespējama kalcija kanālu blokatoru plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Lietojot kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, kalcija kanāla blokatoru deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt kalcija kanālu blokatoru zāļu aprakstu).
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠIE MEDIKAMENTI		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns/efavirens (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatīns: AUC: ↓ 43% (↓ 34 līdz ↓ 50) Cmax: ↓ 12% (↓ 1 līdz ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 35% (↓ 13 līdz ↓ 40) Cmax: ↓ 13% (↓ 0 līdz ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 4% (↓ 0 līdz ↓ 31) Cmax: ↓ 47% (↓ 9 līdz ↓ 51) Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 41) Cmax: ↓ 20% (↓ 2 līdz ↓ 26)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, var būt jāpielāgo atorvastatīna deva (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstu).
Atorvastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atorvastatīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pravastatīns/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatīns: AUC: ↓ 40% (↓ 26 līdz ↓ 57) Cmax: ↓ 18% (↓ 59 līdz ↑ 12)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, var būt jāpielāgo pravastatīna deva (skatīt pravastatīna zāļu aprakstu).
Pravastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pravastatīns/tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Simvastatīns/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatīns: AUC: ↓ 69% (↓ 62 līdz ↓ 73) Cmax: ↓ 76% (↓ 63 līdz ↓ 79) Simvastatīna skābe:	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Lietojot vienlaikus ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, var būt jāpielāgo simvastatīna deva (skatīt

	AUC: ↓ 58% (↓ 39 līdz ↓ 68) Cmax: ↓ 51% (↓ 32 līdz ↓ 58) Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 60% (↓ 52 līdz ↓ 68) Cmax: ↓ 62% (↓ 55 līdz ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirensa lietošana kopā ar atorvastatīnu, pravastatīnu vai simvastatīnu neietekmēja efavirensa AUC vai C_{max} lielumus.	simvastatīna zāļu aprakstu).
Simvastatīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Simvastatīns/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rosuvastatīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Lielākā daļa rosuvastatīna izdalās nemainītā veidā ar izkārnījumiem, tādēļ mijiedarbība ar efavirensu nav gaidāma.	
Rosuvastatīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu un rosuvastatīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Rosuvastatīns/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
HORMONĀLĀS KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Perorāli: Etinilestradiols + Norgestimāts/efavirens (0.035 mg+0.25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinilestradiols: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 8% (↑ 14 līdz ↓ 25) Norelgestromīns (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 64% (↓ 62 līdz ↓ 67) Cmax: ↓ 46% (↓ 39 līdz ↓ 52) Cmin: ↓ 82% (↓ 79 līdz ↓ 85) Levonorgestrels (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 83% (↓ 79 līdz ↓ 87) Cmax: ↓ 80% (↓ 77 līdz ↓ 83) Cmin: ↓ 86% (↓ 80 līdz ↓ 90) (metabolisma indukcija) Efavirens: 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 disopoksils (-/245 mg q.d.)	Etinilestradiols: AUC: ↔ Cmax: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔	
Norgestimāts/etinilestradiols/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Injekcija: Depomedroksiprogesterona acetāts (DMPA)/efavirens (vienreizēja i. m. 150 mg DMPA	Trīs mēnešus ilgā zāļu mijiedarbības pētījumā nekonstatēja MPA farmakokinētikas parametru būtiskas atšķirības starp pacientiem, kuri saņēma	Nav pieejama pietiekama informācija, tādēļ papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto uzticama

deva)	efavirenu saturošu pretretrovīrusu terapiju, un pacientiem, kuri nesaņēma pretretrovīrusu terapiju. Līdzīgus rezultātus ieguva citi pētnieki, lai gan MPA līmenis plazmā otrajā pētījumā bija mainīgāks. Abos pētījumos progesterona līmenis plazmā pacientiem, kuri saņēma efavirenu un DMPA, saglabājās zems, kas atbilst ovulācijas nomākumam.	kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
DMPA/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
DMPA/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Implants: etonogestrels/efavirens	Iespējama etonogestrela iedarbības samazināšanās (CYP3A4 indukcija). Dažkārt pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par etonogestrela kontraceptīvās efektivitātes traucējumiem pacientiem, kuri ir pakļauti efavirena iedarbībai.	Papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem jālieto uzticama kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Etonogestrels/tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Etonogestrels/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
IMŪNSUPRESANTI		
CYP3A4 metabolizēti imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms)/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Sagaidāma ↓ imūnsupresanta ietekme (CYP3A4 indukcija). Nav paredzams, ka minētie imūnsupresanti ietekmēs efavirena iedarbību.	Var būt nepieciešama imūnsupresanta devas pielāgošana. Sākot vai pārtraucot efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošanu, ieteicams novērot imūnsupresanta koncentrācijas līmeni vismaz divas nedēļas (kamēr koncentrācija nostabilizējas).
Takrolīms/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolīms: AUC: ↔ Cmax: ↔ C24h: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ Cmax: ↔ C24h: ↔ Tenofovīra disopoksils: AUC: ↔ Cmax: ↔ C24h: ↔	
OPIOĪDI		
Metadons/efavirens (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadons: AUC: ↓ 52% (↓ 33 līdz ↓ 66) Cmax: ↓ 45% (↓ 25 līdz ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Pētījumā HIV inficētiem intravenozo zāļu lietotājiem vienlaikus efavirena un metadona lietošana izraisīja metadona plazmas līmeņa pazemināšanos un opiātu atcelšanas pazīmes. Lai atvieglotu atcelšanas simptomus, metadona deva tika palielināta par vidēji aptuveni 22%.	Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar efavirenu/emtricitabīna/tenofovīra disopoksilu QTc pagarināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Metadons/tenofovīra disopoksils (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadons: AUC: ↔	

	Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	
Metadons/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Buprenorfīns/naloksons/efavirens	Buprenorfīns: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfīns: AUC: ↓ 71% Efavirens: klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav raksturīga.	Neraugoties uz buprenorfīna iedarbības samazināšanos, nevienam pacientam lietošanas pārtraukšanas simptomus nekonstatēja. Lietojot vienlaikus ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, buprenorfīna devu iespējams nav jāpielāgo.
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 efavirensu lietoja kopā ar azitromicīnu, cetirizīnu, fosamprenavīru/ritonavīru, lorazepāmu, zidovudīnu, alumīnija/magnija hidroksīda antacīdiem, famotidīnu vai flukonazolu. Iespējamā efavirensa 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 ribavirīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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

Sievietēm, kuras lieto efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, no grūtniecības jāizvairās. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila terapijas laikā vienmēr vienlaikus ar citiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, perorālajiem vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, skatīt 4.5. apakšpunktu) jāizmanto kontracepcijas barjermetode. Tā kā efavirensam ir garš eliminācijas pusperiods, 12 nedēļas pēc efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila pārtraukšanas iesaka lietot atbilstošu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Efavirens

Par nervu caurulītes bojājumiem, tai skaitā meningomielocēli, kopumā bijuši septiņi retrospektīvi ziņojumi no kopējā grūtnieču skaita, kuras saņēma efavirensu saturošu terapiju pirmā grūtniecības

trimestra laikā (izņemot efavirenu 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 efavirenu, emtricitabīnu un tenofoviru disoprosilu. Šo gadījumu cēloņsakarība ar efavirenu 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 904 grūtniecības gadījumiem, saņemot efavirenu saturošu terapiju pirmā trimestra laikā, no tiem pavisam dzimuši 766 dzīvi jaundzimušie. Tika ziņots par nervu caurulītes bojājumu vienam bērnam, un pārējo iedzimto defektu biežums un veids bija līdzīgs tam, ko novēroja bērniem, kuri bija pakļauti efavirenu nesaturošai terapijai, kā arī tam, ko novēroja HIV negatīvo kontroles grupā. Nervu caurulītes bojājumu sastopamība vispārējā populācijā ir no 0,5 līdz 1 gadījumam uz katriem 1000 dzīvi dzimušajiem.

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

Emtricitabīna un tenofoviru disoprosils

Liels datu apjoms par grūtniecēm (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu) neuzrāda emtricitabīna un tenofoviru disoprosila radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti, kas saistīta ar emtricitabīna un tenofoviru disoprosila ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosilu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosilu.

Barošana ar krūti

Ir novērots, ka efavirens, emtricitabīns un tenofovīrs izdalās mātes pienā. Informācija par efavirena, emtricitabīna un tenofoviru ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Tāpēc efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosilu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par efavirena/emtricitabīna/tenofoviru disoprosila ietekmi uz cilvēkiem nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par efavirena, emtricitabīna vai tenofoviru disoprosila 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 tenofoviru disoprosilu 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 tenofoviru disoprosila kombinācija pētīta 460 pacientiem kā fiksētu devu kombinācijas efavirena/emtricitabīna/tenofoviru disoprosila tablete (pētījums AI266073) vai kā

atsevišķu 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/tenofoviru 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 laktatācidozi (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). Pacientiem, kuri lieto efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoproksilu, ieteicams kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Efavirena/emtricitabīna/tenofoviru 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 pieredzē novērotās efavirena/emtricitabīna/tenofoviru disoproksila un atsevišķu pretretrovīrusu kombinētajā terapijā lietoto efavirena/emtricitabīna/tenofoviru disoproksila sastāvdaļu izraisītās blakusparādības ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, sastopamības biežumam un saistībai ar efavirena/emtricitabīna/tenofoviru disoproksila sastāvdaļu(-ām). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

Blakusparādības, kas saistītas ar efavirena/emtricitabīna/tenofoviru disoproksila lietošanu

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

Bieži:

- anoreksija

Retāk:

- sausums mutē
- neskaidra runa
- palielināta ēstgriba
- samazināts libido
- mialģija

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

	Efavirens	Emtricitabīns	Tenofoviru disoproksils
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			
Bieži		neitropēnija	
Retāk		anēmija ¹	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			

	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra disoproksils
Bieži		alerģiska reakcija	
Retāk	paaugstināta jutība		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>			
Ļoti bieži			hipofosfatēmija ²
Bieži	hipertrigliceridēmija ³	hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija	
Retāk	hiperholesterinēmija ³		hipokaliēmija ²
Reti			laktātacidoze
<i>Psihiskie traucējumi</i>			
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	pašnāvība ^{3,4} , murgi ^{3,4} , neiroze ^{3,4}		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Ļoti bieži		galvassāpes	reibonis
Bieži	cerebellāri 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		
<i>Acu bojājumi</i>			
Retāk	redzes traucējumi		
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>			
Retāk	troksnis ausīs, vertigo		
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>			
Retāk	pietvīkums		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>			
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
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			
Bieži	aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa	paaugstināts ASAT un/vai paaugstināts seruma ALAT līmenis	paaugstināts transamināžu līmenis

	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra disoproksils
	paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās, gamma-glutamilttransferāzes (GGT) paaugstināšanās	serumā, hiperbilirubinēmija	
Retāk	akūts hepatīts		
Reti	aknu mazspēja ^{3,4}		aknu steatoze, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			
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
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			
Ļoti bieži		paaugstināti kreatīnīna rādītāji	
Retāk			rabdomiolīze ² , muskuļu vājums ²
Reti			osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes un nereti veicina lūzumus ^{2,4}), miopātija ²
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			
Retāk			paaugstināts kreatīnīna 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
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			
Retāk	ginekomastija		
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>			
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. Uzska, 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 efavirenza, emtricitabīna vai tenofovīra disoprosila 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 klīniskajos pētījumos un paplašinātas piekļuves programmās (n = 7319).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izsitumi

Efavirenza klīniskajos pētījumos izsitumi parasti bija viegli vai mēreni makulopapulāri ādas izsitumi, kas parādījās pirmajās divās nedēļās pēc ārstēšanas ar efavirenu uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu izsitumi izzuda mēneša laikā, turpinot efavirenza terapiju. Pacientiem, kuri izsitumu dēļ pārtrauca ārstēšanu, var atsākt efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanu. Ja atsāk lietot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, 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 efavirenza slejā.

Nervu sistēmas simptomi

Nervu sistēmas simptomi ir bieži novēroti ar efavirenu, kas ir efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila sastāvdaļa. Efavirenza klīniskajos 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 efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu lieto kopā ar ēdienu, to var izskaidrot ar paaugstinātu efavirenza līmeni plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot pirms gulētiešanas, varētu uzlaboties medikamenta panesība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu mazspēja ar efavirenu

Aknu mazspējas gadījumiem, tostarp pacientiem ar iepriekš neesošu aknu slimību vai citiem nenosakāmiem riska faktoriem, kā ziņots pēcreģistrācijas laikā, dažkārt bija raksturīga pēkšņa un strauja attīstība, kas dažos gadījumos progresēja līdz transplantācijai vai nāvei.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrolēšana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu, Drošuma profila pārskats). Proksimāla nieru tubulopātija parasti izzuda vai uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem kreatinīna klirensa samazinājums pilnībā nenormalizējās, 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).

Laktācidoze

Ziņots par laktācidozes 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 laktācidozi, tenofovīra disoprosila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktācidozes 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 oportūnistiskiem 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 iedarbībai. 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 efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosils nav pētīts 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 efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā tenofovīra disoprosils var izraisīt nieru toksicitāti, visiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri ārstēšanā saņem efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, ir ieteicama stingra nieru darbības kontrolēšana (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar HIV/HBV vai HCV koinfekciju

Pētījumā GS-01-934 tikai ierobežots skaits pacientu bija vienlaikus inficēti ar HBV (n = 13) vai HCV (n = 26). Efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra disoprosila blakusparādību spektrs vienlaikus ar HIV/HBV vai HIV/HCV inficētiem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem ar tikai HIV infekciju bez koinfekcijas. 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 parādīties klīniski un laboratoriski hepatīta pierādījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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

Simptomi

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

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

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

Lai palīdzētu izvadīt neabsorbēto efavirenu, var izmantot aktīvo ogli. Nav specifiska antidota efavirena pārdozēšanas gadījumā. Tā kā efavirens 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, ATK kods: J05AR06

Darbības mehānisms un farmakodinamiskie efekti

Efavirens ir HIV-1 NNRTI. Efavirens ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibitors, un tas nozīmīgi neinhibē 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, adenoīna 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 inhibē 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

Efavirena ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta atklātā, pozitīvās kontroles un placebo kontrolētā, fiksētā vienas sekvenses 3-periodu, 3-ārstēšanu krusteniskajā QT pētījumā 58 veselīgiem indivīdiem, veicot uzlabojumus attiecībā uz CYP2B6 polimorfismu. Efavirena 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 efavirena 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*

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

Kombināciju pētījumos, kur *in vitro* vērtēja efavirenza un emtricitabīna kombinācijas, efavirenza un tenofovīra kombinācijas un emtricitabīna un tenofovīra kombinācijai 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 L100I, V108I, V179D 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 darbības mehānismi atšķiras. 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 disopoksilu nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju. Gan K65R, gan M184V/I mutācijas paliek pilnībā jutīgas pret efavirensu. Turklāt tenofovīrs izolē K70E aizvietošanu HIV-1 reversajā transkriptāzē un tas izraisa neredzamu 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 disopoksilu.

In vivo rezistence (ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem)

144 nedēļu atklātā, randomizētā klīniskajā pētījumā (GS-01-934) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš nekad neārstētiem pacientiem, kuri efavirensu, emtricitabīnu un tenofovīra disopoksilu lietoja kā atsevišķas zāles (vai efavirensu kopā ar fiksētu emtricitabīna un tenofovīra disopoksila 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 disopoksila grupā un 10/29 (34,5%) analizētajiem izolātiem efavirenza + lamivudīna/zidovudīna grupā (p vērtība < 0,05, Fišera precīzajā testā visiem indivīdiem salīdzināja emtricitabīna + tenofovīra disopoksila grupu ar lamivudīna/zidovudīna grupu);
- neviens analizētais vīruss nesaturēja mutāciju K65R vai K70E;
- genotipiskā rezistence pret efavirensu, galvenokārt kā mutācija K103N, radās vīrusos, kas iegūti no 13/19 (68%) pacientiem, kas tika ārstēti ar efavirensu + emtricitabīnu + tenofovīra disopoksilu, un vīrusos, kas iegūti no 21/29 (72%) pacientiem, kas tika ārstēti ar efavirensu + lamivudīnu/zidovudīnu. Rezistences mutāciju rašanās kopsavilkums dots 3. tabulā.

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

	Efavirens+ emtricitabīns+ tenofovīra disopoksils (N=244)	Efavirens+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 + tenofovirā disoprosila 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/tenofovirā disoprosilu tukšā dūšā, 3 papildu gadījumos tika novērota rezistence. Visi 3 pacienti 144 nedēļas bija saņēmuši lamivudīna un zidovudīna fiksēto devu kombināciju (Combivir) kopā ar efavirensu un tad mainīja terapiju uz efavirenza/emtricitabīna/tenofovirā disoprosilu. Diviem pacientiem ar apstiprinātu vīrusu atgriešanos, attīstījās ar NNRTI rezistenci saistītas substitūcijas pret efavirensu, ieskaitot K103N, V106V/I/M un Y188Y/C reversās transkriptāzes substitūcijas 240 nedēļā (96 nedēļas lietojot efavirenza/emtricitabīna/tenofovirā disoprosilu) un 204 nedēļā (60 nedēļas lietojot efavirenza/emtricitabīna/tenofovirā disoprosilu). Trešajam pacientam bija iepriekš esošas ar NNRTI rezistenci saistītas substitūcijas pret efavirensu un ar M184V reversās transkriptāzes saistīta substitūcija pret emtricitabīnu laikā, kad pacients tika uzņemts efavirenza/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila 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/tenofovirā disoprosilu).

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 tenofovirā disoprosila kombināciju vienu reizi dienā, vai lamivudīna un zidovudīna fiksēto devu kombināciju divas reizes dienā kopā ar efavirensu vienu reizi dienā (skatīt emtricitabīna/tenofovirā disoprosila zāļu aprakstu). Pacientiem, kuri pabeidza 144 nedēļu ārstēšanas kursu vienā vai otrā pētījuma GS-01-934 grupā, tika dota iespēja turpināt pētījumu ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovirā disoprosilu, lietojot to tukšā dūšā, pētījuma pagarinājuma atklātajā fāzē. Dati, kas pieejami par 286 pacientiem, kuri mainīja terapiju uz efavirensu/emtricitabīnu/tenofovirā disoprosilu: 160 pacienti iepriekš bija lietojuši tenofovirā disoprosilu un 126 pacienti iepriekš bija lietojuši lamivudīnu/zidovudīnu un efavirensu. Pacienti no abām sākotnējās terapijas grupām, kas pēc tam pētījuma atklātā pagarinājuma fāzē saņēma efavirensu/emtricitabīnu/tenofovirā disoprosilu, saglabāja augstu vīrusu supresijas līmeni. Pēc 96 ārstēšanas nedēļām ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovirā disoprosilu 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=neveiksmē).

Pētījums AI266073 bija atklāts, randomizēts 48 nedēļu klīniskais pētījums HIV inficētiem pacientiem,

kur tiek salīdzināta efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila 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 efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila sastāvdaļām (efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu). Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu lietoja tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti nekad nebija novērotas iepriekš veiktās pretretrovīrusu terapijas virusoloģiskās neveiksmes, nebija zināmas HIV-1 mutācijas, kas radītu rezistenci pret jebkuru no trim efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila sastāvdaļām, un virusoloģiskā supresija bija vismaz trīs mēnešus kopš pētījuma uzsākšanas. Pacienti esošā terapija tika nomainīta uz efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (N=203) vai arī viņi turpināja iesākt pretretrovīrusu terapiju (N=97). Četrdesmit astoņu nedēļu dati liecināja, ka ārstēšanai ar efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila randomizētajiem pacientiem saglabājās augstas pakāpes virusoloģiskā supresija, salīdzinot ar sākotnējo terapijas režīmu (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. 48 nedēļu efektivitātes dati no pētījuma A1266073, kur efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils tika lietots kombinētās pretretrovīrusu terapijas pacientiem ar virusoloģisko supresiju

pacienti ar vīrusoloģisko supresiju			
Mērķa kritēriji	Terapijas grupa		Atšķirības starp efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un sākotnējo terapijas režīmu (95% TI)
	Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (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 RNA < 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 efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu [92,4% un 94,0% PVR gadījumā (jutības analīze) attiecīgi efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila un SBR grupā; -1,6% (-10,0%, 6,7%) atšķirība (95% TI)]. Grupā, kurā pacienti iepriekš bija lietojuši NNRTI, atbildes reakcijas rādītāji efavirenam/emtricitabīnam/tenofovīra disoprosilam 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 apkopot par 20 mēnešiem, skatīt 5. tabulu).

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

Iepriekš lietotas efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila 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 disopoksila klīniskajiem pētījumiem iepriekš nekad neārstētiem pacientiem vai grūti ārstējamiem pacientiem. Nav klīniskās pieredzes par efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošanu pacientiem, kuriem bijusi virusoloģiskā neveiksme primārās pretretrovīrusu terapijas laikā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Pacienti ar HIV un HBV koinfekciju

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

Pediatriskā populācija

Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav noteikta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lai noteiktu efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disopoksila farmakokinētiku, HIV inficētiem pacientiem katra efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disopoksila zāļu forma tika lietota atsevišķi. Vienas efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila apvalkotās tabletes bioekvivalence tika noteikta ar vienu efavirenza 600 mg apvalkoto tableti plus viena emtricitabīna 200 mg cietā kapsula plus viena tenofovīra disopoksila 245 mg apvalkotā tablete pētījuma GS-US-177-0105 laikā veseliem brīvprātīgajiem pēc devas lietošanas tukšā dūšā (skatīt 6. tabulu).

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

Rādītāji	Efavirens (n=45)			Emtricitabīns (n=45)			Tenofovīra disopoksils (n=45)		
	Tests	Atsauce	GMR (%) (90% TI)	Tests	Atsauce	GMR (%) (90% TI)	Tests	Atsauce	GMR (%) (90% TI)
C _{max} (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (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)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
AUC _{inf} (ng·st/m)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
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.

Atsauce: 600 mg efavirenza tabletes, 200 mg emtricitabīna kapsulas un 245 mg tenofovīra disopoksila tabletes reizes devas tukšā dūšā.

Testa un atsaucis rādītāji ir vidējie lielumi (izmaiņu koeficients %).

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

Uzsūšanās

Ar HIV inficētiem pacientiem efavirenza maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta pēc 5 stundām un līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 6 līdz 7 dienās. 35 pacientiem, kuri lietoja 600 mg efavirenza vienu reizi dienā, līdzsvara maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija $12,9 \pm 3,7 \mu M$ (29%) [vidējais $\pm$ standarta novirze (*standard deviation* - S.D.) (izmaiņu koeficients (% C.V.)), līdzsvara C_{min} bija $5,6 \pm 3,2 \mu M$ (57%) un AUC bija $5,6 \pm 3,2 \mu M$ (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 $1,8 \pm 0,7 \mu g/ml$ (vidējais $\pm$ S.D.) (39% C.V.), līdzsvara C_{min} bija $0,09 \pm 0,07 \mu g/ml$ (80%) un AUC bija $10,0 \pm 3,1 \mu g \cdot st/ml$ (31%), devu intervāls – 24 stundas.

Pēc tenofovīra disopoksila 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 $296 \pm 90 ng/ml$ (30%) un $2287 \pm 685 ng \cdot st/ml$ (30%). Pacientiem tukšā dūšā tenofovīra biopieejamība no tenofovīra disopoksila bija aptuveni 25%.

Pārtikas ietekme

Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošana kopā ar pārtiku nav pētīta.

Pēc efavirenza kapsulu lietošanas kopā ar augsta tauku satura pārtiku, efavirenza vidējais AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi par 28% un 79%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tenofovīra disopoksila 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 salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā.

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu ieteicams lietot tukšā dūšā, jo pārtika var pastiprināt efavirenza 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 efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošanas tukšā dūšā nekā tad, ja tenofovīra disopoksila 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 $\mu g/ml$ tā nav atkarīga no koncentrācijas. Pēc intravenozas ievadīšanas emtricitabīna izklijes tilpums bija aptuveni 1,41 l/kg. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns tiek plaši izklijēts 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 $\mu g/l$. Pēc intravenozas ievadīšanas tenofovīra izklijes tilpums bija aptuveni 800 ml/kg. Pēc perorālas lietošanas tenofovīrs tiek plaši izklijēts pa visu organismu.

Biotransformācija

Pētījumi cilvēkiem un *in vitro* pētījumi, izmantojot aknu mikrosomas, ir pierādījuši, ka efavirenu 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 efavirenu, 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 efavirena aktivitāte plazmā. Šīs saistības klīniskā nozīme nav zināma, tomēr nevar izslēgt iespēju, ka varētu pieaugt ar efavirena 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 efavirena klātbūtnē samazinās (skatīt 4.5. apakšpunktu, 1.tabula). Kaut gan *in vitro* dati liecina, ka efavirens inhibē CYP2C9 un CYP2C19, lietojot vienlaikus ar efavirenu *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 disoprosils, ne tenofovīrs nav CYP enzīmu substrāti. Ne emtricitabīns, ne tenofovīrs nenomāca *in vitro* aktīvo vielu metabolismu, kurā iesaistītas svarīgas cilvēka CYP izoformas, kas piedalās aktīvo vielu biotransformācijā. Emtricitabīns nenomāc arī uridīna-5'-difosfolukuroniltransferāzi, glukuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

Eliminācija

Efavirenam 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 efavirena 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) efavirena, 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 slīktāk panestu efavirenu.

Etniskā piederība

Ierobežoti dati liecina, ka Āzijas un Klusā okeāna salu pacientiem var būt lielāka efavirenza koncentrācija plazmā, bet no tā neizriet, ka viņi slīktāk panestu efavirenu.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu zīdaiņiem 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 disopoksila farmakokinētika, ja tos lietoja kopā atsevišķu zāļu formu veidā vai kā efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila fiksētu kombināciju.

Farmakokinētikas parametrus noteica pēc vienreizēju 200 mg emtricitabīna vai 245 mg tenofovīra disopoksila 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; vidēji smagi 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, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS), kuriem nepieciešama hemodialīze, aktīvo vielu 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 efavirenza farmakokinētika nav pētīta. Tā kā mazāk nekā 1% efavirenza izdalās urīnā neizmainītā veidā, tad, visticamāk, nieru darbības traucējumu ietekme uz efavirenza iedarbību būs minimāla.

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu neiesaka lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešama emtricitabīna un tenofovīra disopoksila 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 efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila farmakokinētika nav pētīta. Jāievēro piesardzība, ja efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu nozīmē pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) un nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Vienas efavirenza devas pētījumā vienam pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas) eliminācijas pusperiods dubultojās,

liecinot par daudz lielākas uzkrāšanās iespējamību. Vairāku efavirenza devu pētījumā neatklājās nozīmīga ietekme uz efavirenza farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas) salīdzinājumā ar kontroles grupu. Nebija pietiekami informācijas, lai noteiktu, vai vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* skalas) ietekmē efavirenza farmakokinētiku.

Emtricitabīna farmakokinētika nav pētīta ar HBV neinficētiem pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem. 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 atbilstoši CPT klasifikācijai, ordinēja 245 mg tenofovīra disoproksila reizes devu. Indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem tenofovīra farmakokinētika būtiski nemainījās, kas liecina, ka šiem indivīdiem tenofovīra disoproksila 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 *Cynomolgus* pērtiķiem, kas ≥ 1 gadu saņēma efavirensu devās, kas izraisīja apmēram 2 reizes lielākas vidējās AUC vērtības nekā cilvēkiem, kuri 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, kuri 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 augļa uzsūkšanos žurkām. Ar efavirensu ārstētām žurkām un trušiem nenovēroja augļa malformācijas. Tomēr malformācijas novēroja 3 no 20 *Cynomolgus* pērtiķu augļiem/mazuļiem, kas saņēma efavirensu devās, ar kurām sasniegtā efavirenza koncentrācija plazmā bija līdzīga kā cilvēkiem. Anencefāliju un vienpusēju anoftalmiju ar sekundāru mēles palielināšanos novēroja vienam auglim, mikroftalmiju novēroja citam auglim un aukslēju šķelni novēroja trešajam auglim.

Emtricitabīns

Neklīniskajos standartpētījumos ar emtricitabīnu iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tenofovīra disoproksils

Neklīniskajos standartpētījumos ar tenofovīra disoproksila iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atrades atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, pie 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 kaulu minerālvielu blīvums (KMB) (žurkām un suņiem). Toksiskā ietekme uz kauliem jaunām pieaugušām žurkām un suņiem radās pie devām, kas ≥ 5 reizes pārsniedza devas pediatriiskajiem un pieaugušajiem pacientiem; toksiska ietekme uz kauliem radās nepieaugušiem inficētiem pērtiķiem pie ļoti augstas devas 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 analīzēs, neskaidrus rezultātus vienā no celmiem, kas tika izmantoti *Ames* testā, un vāji pozitīvus rezultātus primāro žurku hepatocītu neplānotajā DNS sintēzes (UDS) testā. Tomēr tas bija negatīvs *in vivo* peļu kaulu smadzeņu mikrokodolu testā.

Perorālās kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm atklāja tikai zemu duodenālo audzēju incidenci pie 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 disoproksila pirmsdzemdību un pēcdzemdību toksicitātes 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
Hidroksipropilceluloze
Nātrija laurilsulfāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Makrogols 3350
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, ja tiek uzglabāts oriģinālā iepakojumā, temperatūrā līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās zāļu atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu aizzīmogotu polipropilēna aizdari, kas satur 30 apvalkotās tabletes, un integrētu silikagela mitruma absorbentu.

Iepakojumu lielumi: 30 apvalkotās tabletes un 90 (3x30) apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām..

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1263/001 30 apvalkotās tabletes

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) apvalkotās tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 8. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 7. novembris

10. TEKSTA 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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovēnija

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirena, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (sukcināta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1263/001 30 apvalkotās tabletes

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**UZLĪME pudelei****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

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

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (sukcināta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg apvalkotās tabletes efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

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

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka paredzēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuri pirms tam tika ārstēti ar citām pretretrovīrusu zālēm un kuriem HIV-1 infekcija tiek kontrolēta vismaz trīs mēnešus. Pacienti nedrīkst būt piedzīvojuši neveiksmi iepriekš lietotas HIV terapijas laikā.

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

Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret efavirenu, emtricitabīnu, 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 Krka”):
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto siena drudža vai citu alerģiju ārstēšanai),
 - **bepiridilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
 - **cisapriđu** (lieto grēmu gadījumā),
 - **elbasvīru vai grazoprevīru** (lieto C hepatīta ārstēšanai),
 - **melnā rudzu grauda alkaloīdus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un kūlīšu veida galvassāpju 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 trauksmes 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 Krka var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai arī šīs zāles var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- Šīs zāles neizārstē HIV infekciju. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lietošanas laikā Jums joprojām var attīstīties infekcija vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.
- Jums joprojām jāpaliek ārsta uzraudzībā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka 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 Krka neiesaka lietot, ja Jums ir vidēji smaga vai smaga nieru slimība.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka parasti nelieto kopā ar citām zālēm, kas var bojāt nieres (skatīt *Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). 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 pārlicinātos, ka to neietekmē Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli;
- **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts**. Pacienti 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 Krka, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt augstāk 2. punktu, *Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka šādos gadījumos*).

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu. Abām Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sastāvā esošām aktīvām vielām — tenofovirā 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 Krka 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 Krka*).

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 pārāk maz cilvēku, kuri bija vecāki par 65 gadiem. Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir nozīmēta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ārsts Jūs uzmanīgi novēros.
- **Ja sākat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, 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 Krka. Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar pūšļu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka un nekavējoties informējiet ārstu. Ja, lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad Jums ir paaugstināts risks, ka, arī lietojot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, 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 ir 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 tām 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 informējiet 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 - šie 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, informējiet savu ārstu.

Problēmas ar kauliem (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt var veicināt pat lūzumus), pacientiem var izraisīt nieru kanāliņu šūnu bojājumi (skatīt 4. punktu, *Iespējamās blakusparādības*). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoproksils var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos. Visizteiktākā kaulu samazināšanās tika novērota klīniskajos pētījumos, kad HIV pacienti tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru.

Kopumā, tenofovīra disoproksila ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem un pediatriem pacientiem nav skaidra.

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Jūs nedrīkstat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2. punkta sākumā pēc *Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka 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, cidofovir (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 Krka var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādus

augu valsts preparātus kā *Ginkgo biloba* ekstraktus. Tā rezultātā var mainīties Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka 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 laktācidozi (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 sahinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu. Ja lietojat maraviroku, arī to pastāstiet ārstam.
- **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 Krka 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 (antikonvulsanti):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka var samazināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt efavirenza, viena no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):** itraconazolu vai posakonazolu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka var samazināt itraconazola vai posakonazola daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretsēnīšu līdzeklis.
- **Zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:** atovakvons/proguanils vai artemeters/lumefantrīns. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka var vājināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Sievietēm, kuras lieto efavirenzu, kas ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sastāvdaļa, kontraceptīvā implanta izmantošanas laikā ir iestājusies grūtniecība, lai gan nav pierādīts, ka kontraceptīvā līdzekļa darbības traucējumus būtu izraisījusi ārstēšana ar efavirenzu.
- **Prazikvantelu,** zāles, ko lieto parazītisko tārpu infekciju ārstēšanai.
- **Sertralīnu,** zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai, jo ārsts var izlemt mainīt sertralīna devu.
- **Metamizolu,** zāles, ko lieto sāpju un drudža ārstēšanai.
- **Bupropionu,** zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai lai palīdzētu Jums atmet 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 Krka, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu.
- **Zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu (dēvētas arī par**

imūnsupresantiem), piemēram, ciklosporīnu, sirolimu vai takrolimu. Sākot vai pārtraucot lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, 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).

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 ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lietošanas laikā un 12 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas. Ārsts varētu lūgt Jums veikt grūtniecības testu, lai pirms ārstēšanas ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka uzsākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja Jums var iestāties grūtniecība Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka lietošanas laikā, Jums kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem (tabletēm) vai citiem hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantu, injekcijas) jālieto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs). Efavirenz, viena no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka 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 Krka tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams.

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat lietojusi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka lietošanas laikā. Gan HIV, gan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību. Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet iekārtas un mehānismus.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) tabletē, būtībā tās ir ‘nātriju nesaturošas’.

3. Kā lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

Viena tablete, ko lieto perorāli vienu reizi dienā. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jālieto katru dienu.

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

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

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka

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

Ja esat izlaidis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka devu un ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas no parastā lietošanas laika, lietojiet 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), nelietoiet izlaisto devu. Nogaidiet un nākamo devu lietojiet parastajā laikā. Nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

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

Ja pārtraucat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Kad Jums atlicis maz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Krka 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 Krka sastāvdaļām) lietošanas pārtraukšanas ir paasinājies hepatīts. Ja Jūs pārtraucat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 slimību 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 katriem 1 000 pacientiem), bet smaga blakusparādība, kas var būt nāvējoša. Par laktātacidozi var liecināt šādas blakusparādības:
 - dziļa, ātra elpošana
 - miegainība
 - slikta dūša, 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 katriem 100 pacientiem):

- 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, papildus augstāk minētajām, ir mānija (maldīgi uzskati), neiroze. 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 esat inficēts arī ar B hepatīta vīrusu, pēc terapijas pārtraukšanas hepatīts var pasliktināties (skatīt 3. punktu).

Šādas blakusparādības ir retas (var rasties līdz 1 no katriem 1 000 pacientiem):

- aknu mazspēja, kas dažos gadījumos noved pie nāves vai aknu transplantēšanas. Vairumā gadījumu tas 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 pacientiem)

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

Analīzēs var arī konstatēt:

- pazeminātu fosfātu līmeni asinīs,
- paaugstinātu kreatīnīna līmeni asinīs, kas var izraisīt muskuļu sāpes un vājumu.

Citas iespējamās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir biežas (var rasties līdz 1 no 10 pacientiem)

- 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),
- ēstgribas zudums,
- nogurums,
- nieze,
- izmaiņas ādas krāsā, tai skaitā tumšāki ādas plankumi, bieži uz rokām un kāju pēdām.

Analīzēs var arī konstatēt:

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

Šādas blakusparādības ir retākas (var rasties līdz 1 no katriem 100 pacientiem):

- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes vai muskuļu vājums,
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits),

- sajūta, ka reibst galva vai zūd līdzsvars (vertigo), svīpšana, dzīkstēšana vai kāds cits pastāvīgs troksnis ausīs,
- neskaidra redze,
- drebuļi,
- krūšu palielināšanās vīriešiem,
- seksuālās tieksmes samazinājums,
- pietvīkums,
- sausums mutē,
- palielināta ēstgriba.

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 (var skart līdz 1 no katriem 1 000 pacientiem)

- 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 arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabājot temperatūrā līdz 25°C.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka satur

- Aktīvās vielas ir efavirenz, emtricitabīns un tenofovīra disoproksils. Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (sukcināta veidā).
- Citas tabletes sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, nātrija laurilsulfāts, kroskarmelozes nātrija sāls, sarkanais dzelzs oksīds (E172), magnija stearāts, nātrija

stearilfumarāts.

Apvalkotā tablete: polivinilspirts, makrogols 3350, titāna dioksīds (E171), talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172). Skatīt 2. punktu

"Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka satur nātriju".

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ārējais izskats un iepakojums

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka apvalkotās tabletes ir gaiši oranži rozā, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar noapaļotām malām. Tabletes izmēri: 20 x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm ar bērniem neatveramu aizzīmogotu aizdari ar integrētu absorbentu, kas palīdz pasargāt tabletes no mitruma. Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kas satur 1 pudeli ar 30 apvalkotajām tabletēm, un tādas, kas satur 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

Ražotājs

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vācija

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.

Τηλ: + 30 2107717598

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

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