

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirena (*efavirenzum*), 200 mg emtricitabīna (*emtricitabinum*) un 245 mg tenofovīra disoproksila (*tenofovirum disoproxilum*) (maleāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg nātrija metabisulfīta un 105,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, kapsulas formas, abpusēji izliektas aptuveni 21 x 11 mm lielas apvalkotās tabletes ar slīpām malām, kam vienā pusē iegravēts burts “M”, bet otrā pusē — “TME”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

Nav pieejami dati par efavirena/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 Mylan deva ir viena tablete perorāli vienu reizi dienā.

Ja pacients izlaidis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan devas lietošanu 12 stundu laikā kopš lietošanas laika, pacientam jālieto Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan deva, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan ieņemšanas pacientam sākas vemšana, ir jālieto otra tablete. Ja pacientam sākas vemšana vairāk nekā 1 stundu pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas, otra deva nav jālieto.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietot iesaka 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 nevēlamām blakusparādībām nervu sistēmā, zāles iesaka lietot īsi pirms gulētiešanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

Neiesaka lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens $(CrCl) < 50$ 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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan devām (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības, īpaši ar efavirenza lietošanu saistītie nervu sistēmas simptomi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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, pimožīdu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloidiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīru). Efavirenza konkurence par citohroma P450 (CYP) 3A4 enzīmu var inhibēt šo medikamentu metabolismu un radīt nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu nelabvēlīgu reakciju (piemēram, sirds aritmijām, ilgstošai sedācijai vai elpošanas nomākumam) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru, jo ir paredzams, ka elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā būtiski samazināsies. Šī ietekme ir saistīta ar efavirenza 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 pašā laikā arī vorikonazols nozīmīgi paaugstina efavirenza koncentrāciju plazmā. Tā kā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir fiksētu devu kombinēts produkts, efavirenza 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 efavirenza 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 pagarināšs,
- 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 pagarināšas (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 efavirensz/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 efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu kopā ar zālēm, kas satur efavirensu, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aiz līdzības ar emtricitabīnu nedrīkst lietot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu vienlaikus ar tādiem citidīna analogiem kā lamivudīns (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nedrīkst lietot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu vienlaikus ar adefovīra dipivoksilu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

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

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

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

Pāreja no uz proteāzes inhibitoru (PI) balstītas pretretrovirālas shēmas

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

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri lieto efavirensu/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 efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu kopā ar pārtiku, var pastiprināties efavirensa iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Iesaka lietot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu tukšā dūšā, vislabāk īsi pirms gulētiešanas.

Aknu slimība

Efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila farmakokinētika, drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām (skatīt 5.2. apakšpunktu) nav noteikta. Efavirensz/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu) un nav ieteicams pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem. Tā kā efavirensz galvenokārt metabolizējas CYP sistēmā, jāievēro piesardzība, nozīmējot efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro efavirensa 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 (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 disoproksila 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 skatiet arī atbilstošos šo zāļu aprakstus.

Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila 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 disoproksilam piemīt pret-HBV iedarbība. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila 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 disoproksila lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz četrus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu. Nepieciešamības gadījumā jāatjauno B hepatīta ārstēšana. Pacientiem ar progresējošu aknu saslimšanu vai cirozi nav ieteicama terapijas pārtraukšana, jo hepatīta paasinājums pēc ārstēšanas 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, apsveriet efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila alternatīvas.

Psihiatriskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēti ar efavirenzu, ir novērotas nevēlamas psihiatriskas blakusparādības. Pacientiem, kam anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks nopietnu psihiatrisko blakusparādību risks. Sevišķi smagu depresiju biežāk novēroja pacientiem ar depresiju anamnēzē. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši arī ziņojumi par smagu depresiju, pašnāvību, murgiem, psihozei līdzīgu uzvedību un katatoniju. Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu gadījumā, ja parādās tādi simptomi kā smaga depresija, psihoze vai pašnāvības tieksme, lai izvērtētu iespējamo simptomu saistību ar efavirenza lietošanu un terapijas turpināšanas risku un labumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nervu sistēmas simptomi

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirenza dienā, bieži novēroja tālāk tādas, bet ne tikai, nelabvēlīgās blakusparādības, kā reibonis, bezmiegs, miegainība, traucētas koncentrēšanās spējas 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 psihiatrisku traucējumu sākumu.

Krampji

Pacientiem, kuri lietoja efavirenzu, novēroja krampjus, galvenokārt gadījumos, kad anamnēzē jau bijušas krampju lēkmes. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem pretkrampju zāles, kas primāri metabolizējas aknās, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls, nepieciešama periodiska plazmas līmeņa kontrole. Zāļu 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 mēreniem 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 efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu lietot vienlaikus ar nefrotoksiskiem medikamentiem, vai ja tie lietoti nesen. 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 augstas 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 darbības kontrole (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 produkts 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, arī jāapsver efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas 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

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

Pacientiem ar HIV vai HVB, lietojot tenofovīra disoprosilu randomizētos kontrolētos klīniskajos pētījumos ar ilgumu līdz 144 nedēļām, novērota kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanās. Šī KMB samazināšanās parasti mazinās pēc ārstēšanas pārtraukšanas..

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsgrīzuma) vizīteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu kā daļu no pastiprinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disoprosila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoprosila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozi vai kaulu lūzumu anamnēzē jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

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

Ādas reakcijas

Ziņots par viegliem-mēreniem izsitumiem, lietojot 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 tūlzu veidošanās, mitra ādas lobīšanās vai izčūlojumi, ir ziņoti mazāk nekā 1% ar efavirensu 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 tūlzu 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. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosils nav ieteicams pacientiem, kuriem, lietojot NNRTI, bijusi dzīvībai bīstama ādas reakcija (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms).

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

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

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet vizīteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un

metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, 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 nukleoz(t)īdu analoģu 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

Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila iedarbība nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem biežāk varētu būt pavājināta aknu vai nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zālessatur 7,5 mg nātrija metabisulfīta katrā devā, kas reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmu.

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

Šīs zāles satur 105,5 mg laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

Tā kā efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils ir fiksētu devu kombinācija, to nedrīkst lietot vienlaikus ar citām zālēm, kas satur tās pašas vielas — emtricitabīnu vai tenofovīra disoproksilu. Efavirenz/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kas satur efavirenz, izņemot, ja tas nepieciešams devas pielāgošanai, piem., ar rifampicīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aiz līdzības ar emtricitabīnu, efavirenz/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot vienlaikus ar tādiem citidīna analogiem kā lamivudīns. Efavirenz/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot kopā ar adefovīra dipivoksilu vai ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu.

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

Efavirenz/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošana vienlaicīgi ar metamizolu, kas inducē metabolizējošos enzīmus, tostarp CYP2B6 un CYP3A4, var samazināt efavirenz/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila koncentrāciju plazmā un potenciāli mazināt to klīnisko efektivitāti. Tāpēc, lietojot metamizolu vienlaicīgi ar efavirenz/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, ieteicams ievērot piesardzību; atbilstoši jāuzrauga klīniskā atbildes reakcija un/vai zāļu līmenis.

Efavirenz 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 efavirenz 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 disoproksils, ir neliela.

Kanabionīdu testu iedarbība

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

Vienlaicīgas lietošanas kontrindikācijas

Efavirenz/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nedrīkst lietot kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisapridu, midazolāmu, triazolāmu, pimoziādu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu), jo to metabolisma kavēšana var izraisīt nopietnas, dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Elbasvīrs/grazoprevīrs: efavirenz/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

Vorikonazols: efavirenz un vorikonazolu standarta devās vienlaikus lietošana ir kontrindicēta. Tā kā efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils ir fiksētu devu kombinācija, efavirenz devu mainīt nevar, tādēļ vorikonazolu nevajadzētu lietot kopā ar efavirenz/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

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

QTc intervālu pagarinošas zāles: kontrindicēta efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoproksila 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 disoproksila kombinācijas dozēšanas rekomendācijas. Tādēļ atazanavīru/ritonavīru un efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Didanozīns: efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un didanozīnu kopā lietot neiesaka (skatīt 1. tabulu).

Sofosbuvīrs/velpatasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs: efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru kopā lietot neiesaka (skatīt 4.4. apakšpunktu un 1. tabulu).

Prazikvantels: efavirenza un prazikvantela vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo ievērojami samazinās prazikvantela koncentrācija plazmā saistībā ar efavirenza pastiprinātu metabolismu aknās, kā rezultātā iespējams neveiksmīgas terapijas risks. Ja šī kombinācija ir nepieciešama, var apsvērt lielāku prazikvantela devu.

Medikamenti, kas izdalās caur nierēm: tā kā emtricitabīns un tenofovīrs galvenokārt izdalās caur nierēm, efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils 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 efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu 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).

Cita mijiedarbība

Mijiedarbība starp efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu vai tā 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 ar “q8h”). Iekavās norādīts 90% ticamības intervāls, ja piemērojams.

1. tabula. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila vai tā atsevišķo sastāvdaļu un citu medikamentu mijiedarbība

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max} , C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
HIV pretvīrusu līdzekļi		
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoprosils (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 izraisīja tenofovīra iedarbības pastiprināšanos. Augsta tenofovīra koncentrācija potenciāli var izraisīt ar tenofovīru saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.	Atazanavīra/ritonavīra un efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana kopā nav ieteicama.
Atazanavīrs/ritonavīrs/Efavirenzs (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., viss, lietojot ēšanas laikā)	Atazanavīrs (pm): 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., viss, lietojot ēšanas laikā)	Atazanavīrs (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10% līdz ↑ 26%) C_{max} : ↔*/ ** (↓ 5% līdz ↑ 26%) C_{min} : ↑ 12%*/ ** (↓ 16 līdz ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Salīdzinājumā ar atazanavīra 300 mg/ ritonavīra 100 mg q.d. lietošanu vakarā bez efavirenza. Šī atazanavīra C_{min} pazemināšanās var negatīvi ietekmēt atazanavīra iedarbību. ** Balstoties uz vēsturisku salīdzinājumu. Efavirenza lietošana kopā ar atazanavīru/ritonavīru nav ieteicama.	
Atazanavīrs/ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max}, C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Darunavīrs/ritonavīrs/Efavirens (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * Devas mazākas par ieteicamajām; līdzīgi rezultāti ir paredzami ieteicamo devu gadījumā.	Darunavīrs AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirens AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibīcija)	Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru 800/100 mg vienreiz dienā var izraisīt neoptimālu darunavīra C _{min} . Ja efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils ir jālieto kombinācijā ar
Darunavīrs/ritonavīrs/Tenofovīra disoprosils (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) * mazāka par ieteicamo devu	Darunavīrs AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	darunavīru/ritonavīru, jāizmanto darunavīra/ritonavīra 600/100 mg lietošanas divreiz dienā režīms. Darunavīru/ritonavīru lietojot kombinācijā ar
Darunavīrs/ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta. Pamatojoties uz eliminācijas ceļu atšķirību, mijiedarbība nav paredzama.	efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, jāievēro piesardzība. Skatīt ritonavīra rindiņu zemāk. Var tikt indicēta nieru darbības uzraudzība, it īpaši pacientiem ar esošu sistēmisku vai nieru slimību un pacientiem, kas lieto nefrotoksiskus līdzekļus.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/Efavirens (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika konstatēta.	Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un fosamprenavīru/ritonavīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Skatīt ritonavīra rindiņu zemāk.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/Tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max} , C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Indinavīrs/Efavirens (800 mg q8h/ 200 mg q.d.)	Efavirens AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Indinavīrs AUC: ↓ 31% (↓ 8 līdz ↓ 47) C_{min} : ↓ 40% Līdzīga indinavīra līmeņa pazemināšanās tika konstatēta, ja indinavīrs 1000 mg q8h tika lietots kopā ar efavirenu 600 mg q.d. (CYP3A4 indukcija). Informāciju par efavirena lietošanu vienlaikus ar zemu ritonavīra devu kombinācijā ar proteāzes inhibitoru skatiet rindīņā par ritonavīru tālāk.	Pieejamie dati nav pietiekami, lai noteiktu indinavīra un efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas dozēšanas rekomendācijas. Lai arī samazinātas indinavīra koncentrācijas klīniskais nozīmīgums nav noteikts, novērotās farmakokinētiskās mijiedarbības svarīgums ir jāņem vērā, izvēloties režīmu, kas ietver efavirenu (efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila komponentu) un indinavīru.
Indinavīrs/Emtricitabīns (800 mg q8h/ 200 mg q.d.)	Indinavīrs AUC: ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabīns AUC: ↔ C_{max} : ↔	
Indinavīrs/Tenofovīra disoprosils (800 mg q8h/ 245 mg q.d.)	Indinavīrs AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenofovīrs AUC: ↔ C_{max} : ↔	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Lopinavīrs/ritonavīrs/Tenofovīra disoprosils (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Lopinavīrs/Ritonavīrs AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs AUC: ↑ 32% (↑ 25 līdz ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 līdz ↑ 66) Augsta tenofovīra koncentrācija potenciāli var izraisīt ar tenofovīru saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.	Pieejamie dati nav pietiekami, lai noteiktu lopinavīra/indinavīra un efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas dozēšanas rekomendācijas. Lopinavīra/ritonavīra un efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana kopā nav ieteicama.
Lopinavīra/ritonavīra mīkstās kapsulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai/Efavirenzs	Būtiska lopinavīra koncentrācijas samazināšanās; nepieciešama lopinavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Lietojot kombinācijā ar efavirenzu un diviem NRTI, 533/ 133 mg lopinavīra/ritonavīra (mīkstās kapsulas) divreiz dienā, tika panākta tāda pati lopinavīra koncentrācija plazmā, kā lietojot lopinavīru/ritonavīru (mīkstās kapsulas) 400/100 mg divreiz dienā bez efavirenza (vēsturiski dati).	
Lopinavīra/ritonavīra tabletes/Efavirenzs (400/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinavīra koncentrācijas: ↓ 30–40%	
(500/ 125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinavīra koncentrācijas: tādas pašas kā lopinavīra/ritonavīra 400/ 100 mg divreiz dienā bez efavirenza. Lietojot kopā ar efavirenzu, ir nepieciešama lopinavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Informāciju par efavirenza lietošanu vienlaikus ar zemu ritonavīra devu kombinācijā ar proteāzes inhibitoru skatiet rindīnā par ritonavīru tālāk.	
Lopinavīrs/ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Ritonavīrs/Efavirenzs (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonavīrs Rīta AUC: ↑ 18% (↑ 6 līdz ↑ 33) Vakara AUC: ↔ Rīta C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 līdz ↑ 38) Vakara C _{max} : ↔ Rīta C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 līdz ↑ 86) Vakara C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 līdz ↑ 50) Efavirenzs AUC: ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 līdz ↑ 46) (CYP iesaistītā oksidatīvā metabolisma inhibīcija) Ja efavirenzs tika lietots ar ritonavīru 500 mg vai 600 mg divreiz dienā, tika novērotas šīs kombinācijas nepanesības reakcijas (piemēram, reibonis, nelabums, parestēzija un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās). Nav pietiekamu datu par efavirenza un mazu ritonavīra devu (100 mg, vienreiz vai divreiz dienā) vienlaicīgas lietošanas panesību.	Ritonavīra devu 600 mg apmērā un efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana kopā nav ieteicama. Lietojot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu vienlaikus ar mazu ritonavīra devu, ir iespējams ar efavirenza lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās biežuma pieaugums iespējamās farmakodinamiskas mijiedarbības rezultātā.
Ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Ritonavīrs/Tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sahinavīrs/ritonavīrs/Efavirenzs	Mijiedarbība nav pētīta. Informāciju par efavirenza lietošanu vienlaikus ar zemu ritonavīra devu kombinācijā ar proteāzes inhibitoru skatiet rindīnā par ritonavīru iepriekš šajā dokumentā.	Pieejamie dati nav pietiekami, lai noteiktu sahinavīra/ritonavīra un efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila kombinācijas dozēšanas rekomendācijas.
Sahinavīrs/ritonavīrs/Tenofovīra disoprosils	Klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota, ja tenofovīra disoprosilu lietoja vienlaikus ar ritonavīru pastiprinātu sahinavīru.	Sahinavīra/ritonavīra un efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana kopā nav ieteicama.
Sahinavīrs/ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un sahinavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru nav ieteicams lietot vienlaikus.

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
CCR5 antagonists		
Maraviroks/Efavirens (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroks AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 līdz ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 līdz ↓ 62) Efavirensa koncentrācijas mērījumi nav veikti, mijiedarbība nav paredzama.	Skatīt attiecīgā maraviroku saturošā līdzekļa zāļu aprakstu.
Maraviroks/Tenofovīra disoprosils (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Maraviroks AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīra koncentrācijas mērījumi nav veikti, mijiedarbība nav paredzama.	
Maraviroks/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitors		
Raltegravīrs/Efavirens (400 mg vienas reizes deva/–)	Raltegravīrs AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)	Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un raltegravīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Raltegravīrs/Tenofovīra disoprosils (400 mg b.i.d./–)	Raltegravīrs AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mijiedarbības mehānisms nav zināms) Tenofovīrs AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI) un ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
NRTI/Efavirens	Nav veikti pētījumi par efavirensa un NRTI mijiedarbību, izņemot lamivudīnu, zidovudīnu un tenofovīra disoprosilu. Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta un nav paredzama, jo NRTI metabolisma ceļš atšķiras no efavirensa un nav paredzama to konkurence attiecībā uz tiem pašiem metabolizējošajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	Lamivudīna līdzību ar emtricitabīnu (efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila sastāvdaļu) dēļ efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot vienlaikus ar lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max}, C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
NNRTI/Efavirenzs	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā divu NNRTI lietošana nelabvēlīgi ietekmē iedarbīgumu un drošumu, efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana vienlaikus ar citu NNRTI nav ieteicama.
Didanozīns/Tenofovīra disoprosils	Tenofovīra disoprosila un didanozīna vienlaicīga lietošana izraisa didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos par 40–60%.	Efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un didanozīnu kopā lietot neiesaka.
Didanozīns/Efavirenzs	Mijiedarbība nav pētīta.	Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktātacidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoprosila vienlaicīga lietošana ar didanozīnu 400 mg/dienā devā ir saistīta ar nozīmīgu CD4 šūnu skaita samazināšanos, iespējams, sakarā ar intracelulāru mijiedarbību, kuras dēļ paaugstinās fosforilētais (t.i., aktīvais) didanozīns. Vienlaicīga samazinātas didanozīna 250 mg devas lietošana ar tenofovīra disoprosilu ir saistīta ar ziņojumiem par augstu viroloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko izmanto HIV-1 infekcijas ārstēšanai.
Didanozīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenzu/emtricitabīnu/ tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Pretvīrusu līdzekļi C hepatīta ārstēšanai		
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 disoprosila lietošana kopā ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt uz elbasvīru/grazoprevīru vērstās viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Šo zudumu izraisa CYP3A4 vai P-gp indukcijas izraisīta būtiska elbasvīra un grazoprevīra koncentrācijas samazināšanās plazmā. Sīkāku informāciju skatīt elbasvīra/grazoprevīra zāļu aprakstā.
Glekaprevīrs/Pibrentasvīrs/Efavirens	Paredzamā iedarbība: glekaprevīrs: ↓ pibrentasvīrs: ↓	Vienlaicīga glekaprevīra/pibrentasvīra un 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.

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirenzs 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvīrs AUC: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 līdz ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 līdz ↑ 24) Sofosbuvīrs AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenzs AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs AUC: ↑ 98% (↑ 77 līdz ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 līdz ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 līdz ↑ 197)	Devas pielāgošana netiek ieteikta. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās var izraisīt nelabvēlīgas blakusparādības, kas saistītas ar tenofovīra disoprosilu, tostarp nieru darbības traucējumus. Jāveic rūpīga nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 līdz ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvīrs AUC: ↓ 53% (↓ 61 līdz ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 līdz ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 līdz ↓ 48) Efavirenzs AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs AUC: ↑ 81% (↑ 68 līdz ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 līdz ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 līdz ↑ 143)	Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas vienlaikus ar sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru paredzamais rezultāts ir velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācijas samazināšanās plazmā. Efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošana vienlaikus ar sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max} , C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofofīra disoprosils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs/Voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtricitabīns/tenofofīra disoprosils (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/tenofofīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19% (↓ 40 līdz ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23% (↓ 30 līdz ↑ 16) Efavirens AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabīns AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofofīrs AUC: ↔ C_{max} : ↑ 25% (↑ 8 līdz ↑ 45) C_{min} : ↔	Efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu un sofosbuvīru var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Antibiotikas		
Klaritromicīns/Efavirens (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Klaritromicīns AUC: ↓ 39% (↓ 30 līdz ↓ 46) C_{max} : ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 35) Klaritromicīna 14-hidroksimetabolīts AUC: ↑ 34% (↑ 18 līdz ↑ 53) C_{max} : ↑ 49% (↑ 32 līdz ↑ 69) Efavirens AUC: ↔ C_{max} : ↑ 11% (↑ 3 līdz ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) Izsitumi tika konstatēti 46% neinficēto brīvprātīgo, kas saņēma efavirenu un klaritromicīnu.	Šo klaritromicīna līmeņa plazmā izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Var apsvērt iespēju lietot klaritromicīna alternatīvas (piemēram, azitromicīnu). Citas makrolīdu antibiotikas, piemēram, eritromicīns, nav pētītas kombinācijā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu.
Klaritromicīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Klaritromicīns/Tenofofīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/ tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
	Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifabutīns/Efavirens (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutīns AUC: ↓ 38% (↓ 28 līdz ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 līdz ↓ 56) Efavirens AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 līdz ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Lietojot kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/ tenofovīra disoprosilu, rifabutīna dienas deva ir jāpalielina par 50%. Režīmos, kuros rifabutīns tiek lietots 2 vai 3 reizes nedēļā kombinācijā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofo vīra disoprosilu, jāapsver rifabutīna devas dubultošana. Šāda devas pielāgojuma klīniskā ietekme nav pietiekami novērtēta. Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā panesība un viroloģiskā 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) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 līdz ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) (CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)	Ja efavirenu/emtricitabīnu/ tenofovīra disoprosilu lieto kopā ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, papildus efavirena deva 200 mg/dienā (kopā 800 mg) var nodrošināt tādu pašu iedarbību kā efavirena deva 600 mg dienā, ja paralēli netiek lietots rifampicīns. Šāda devas pielāgojuma klīniskā ietekme nav pietiekami novērtēta. Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā panesība un viroloģiskā reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/ tenofovīra disoprosilu, netiek ieteikts pielāgot rifampicīna devu.
Rifampicīns/Tenofovīra disoprosils (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Rifampicīns AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofofīra disoprosils 245 mg)
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols/Efavirens (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itrakonazols AUC: ↓ 39% (↓ 21 līdz ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 līdz ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 līdz ↓ 58) (itakonazola koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija) Hidroksiitakonazols AUC: ↓ 37% (↓ 14 līdz ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 līdz ↓ 60) Efavirens AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Tā kā nevar sniegt itrakonazola devas ieteikumu lietošanai kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu, jāapsver iespēja izmantot citu pretvēnīšu līdzekli.
Itrakonazols/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Itrakonazols/Tenofofīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/Efavirens (–/ 400 mg q.d.)	Posakonazols AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukcija)	Jāizvairās efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu lietot vienlaikus ar posakonazolu, izņemot gadījumus, ja ieguvumi pacientam atsver risku.
Posakonazols/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Posakonazols/Tenofofīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorikonazols/Efavirens (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Vorikonazols AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirens AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (oksitatīvā metabolisma konkurējoša inhibīcija) Efavirensa un vorikonazola standarta devu vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	Tā kā efavirens/emtricitabīns/tenofofīra disoprosils ir fiksētu devu kombinācija, efavirensa devu mainīt nevar, tādēļ vorikonazolu nevajadzētu lietot kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu.
Vorinakonazols/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vorinakonazols/Tenofofīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max} , C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Pretmalārijas līdzekļi		
Artemeters/Lumefantrīns/Efavirens (20/120 mg tabletes, 6 devas pa 4 tabletēm katrā, 3 dienās/600 mg q.d.)	Artemeters AUC: ↓ 51% C_{max} : ↓ 21% Dihidroartemizinīns (aktīvais metabolīts) AUC: ↓ 46% C_{max} : ↓ 38% Lumefantrīns AUC: ↓ 21% C_{max} : ↔ Efavirens AUC: ↓ 17% C_{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Tā kā samazinātas artemetera, dihidroartemizinīna vai lumefantrīna koncentrācijas var izraisīt pretmalārijas iedarbības pavājināšanos, ir jāievēro piesardzība, vienlaikus lietojot efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un artemetera/lumefantrīna tabletes.
Artemeters/Lumefantrīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Artemeters/Lumefantrīns/Tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlors/Efavirens (250/100 mg vienas reizes deva/600 mg q.d.)	Atovakvons AUC: ↓ 75% (↓ 62 līdz ↓ 84) C_{max} : ↓ 44% (↓ 20 līdz ↓ 61) Proguanils AUC: ↓ 43% (↓ 7 līdz ↓ 65) C_{max} : ↔	Jāizvairās efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu lietot vienlaikus ar atovakvonu/proguanilu.
Atovakvons un proguanila hidrohlors/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atovakvons un proguanila hidrohlors/Tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns/Efavirens (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Karbamazepīns AUC: ↓ 27% (↓ 20 līdz ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 līdz ↓ 44) Efavirens AUC: ↓ 36% (↓ 32 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 līdz ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 līdz ↓ 53) (karbamazepīna koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija, efavirensa koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 un CYP2B6 indukcija) Efavirensa un karbamazepīna lietošana vienlaikus ar lielāku viena vai otra medikamenta devu nav pētīta.	Nevar sniegt karbamazepīna devas ieteikumu lietošanai kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu. Jāapsver iespēja izmantot alternatīvu antikonvulsantu. Regulāri jāuzrauga karbamazepīna līmenis plazmā.
Karbamazepīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Karbamazepīns/Tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fenitoīns, fenobarbitāls un citi pretkrampju līdzekļi, kas ir CYP izoenzīmu substrāti.	Mijiedarbība ar efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu nav pētīta. Lietojot vienlaikus ar efavirenu, ir iespējama fenitoīna, fenobarbitāla un citu pretkrampju līdzekļu, kas ir CYP izoenzīmu substrāti, koncentrācijas plazmā samazināšanās vai palielināšanās.	Lietojot efavirensa/emtricitabīna/tenofovīra disoprosilu vienlaikus ar pretkrampju līdzekli, kas ir CYP izoenzīmu substrāts, periodiski jākontrolē pretkrampju līdzekļa koncentrācija.
Valproiskābe/Efavirens (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Klīniski nozīmīga iedarbība uz efavirensa farmakokinētiku netika konstatēta. Ierobežoti dati liecina, ka nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz valproiskābes farmakokinētiku.	Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu un valproiskābi var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu. Jāveic pacientu uzraudzība krampju lēkmju kontrolei.
Valproiskābe/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Valproiskābe/Tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Vigabatrīns/Efavirens Gabapentīns/Efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama, jo vigabatrīns un gabapentīns pilnībā nemainīti izdalās urīnā un nav paredzama to konkurence ar efavirenu attiecībā uz tiem pašiem metabolizējošajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu un vigabatrīnu vai gabapentīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Vigabatrīns/Emtricitabīns Gabapentīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Vigabatrīns/Tenofovīra disopoksils Gabapentīns/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns/Efavirens Acenokumarols/Efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Efavirens var palielināt vai samazināt varfarīna vai acenokumarola koncentrāciju plazmā un iedarbību.	Lietojot kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu, var būt nepieciešama varfarīna vai acenokumarola devas pielāgošana.
ANTIDEPRESANTI		
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI)		
Sertralīns/Efavirens (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertralīns AUC: ↓ 39% (↓ 27 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 līdz ↓ 58) Efavirens AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 līdz ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Lietojot vienlaikus ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu, sertralīna devas palielināšana jāveic atbilstoši klīniskajai reakcijai.
Sertralīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sertralīns/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Paroksetīns/Efavirens (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroksetīns AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirens AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu un paroksetīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Paroksetīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Paroksetīns/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Fluoksetīns/Efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Tā kā fluoksetīna metaboliskais profils ir līdzīgs paroksetīnam, t.i., stipra CYP2D6 inhibējoša iedarbība, attiecībā uz fluoksetīnu ir prognozējams līdzīgs mijiedarbības trūkums.	Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un fluoksetīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Fluoksetīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fluoksetīns/Tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Norepinefrīna un dopamīna atpakaļsaistes inhibitors		
Bupropions/Efavirens [150 mg vienas reizes deva (palēninātas izdalīšanās)/600 mg q.d.]	Bupropions AUC: ↓ 55% (↓ 48 līdz ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 47) Hidroksibupropions AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 līdz ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Bupropiona devas palielināšana jāveic atbilstoši klīniskajai reakcijai, bet nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo bupropiona devu. Efavirena 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) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 līdz ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 līdz ↓ 75) Dezacetildiltiazēms AUC: ↓ 75% (↓ 59 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 līdz ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 līdz ↓ 75) N-monodezmetil diltiazēms AUC: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 līdz ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Efavirens AUC: ↑ 11% (↑ 5 līdz ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirena farmakokinētisko parametru pieaugums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu.	Devas pielāgošana diltiazēma lietošanai vienlaikus ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu jāveic atbilstoši klīniskajai reakcijai (skatiet diltiazēma zāļu aprakstu).
Diltiazēms/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Diltiazēms/Tenofovīra disoproksils	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Verapamils, Felodipīns, Nifedipīns un Nikardipīns	Mijiedarbība ar efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disopoksilu nav pētīta. Ja efavirens tiek lietots kopā ar kalcija kanālu blokatoru, kas ir CYP3A4 enzīma substrāts, ir iespējama kalcija kanālu blokatora koncentrācijas samazināšanās plazmā.	Devas pielāgošana kalcija kanālu blokatora lietošanai vienlaikus ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu jāveic atbilstoši klīniskajai reakcijai (skatīt kalcija kanālu blokatora zāļu aprakstu).
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠIE MEDIKAMENTI		
HMG-CoA reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns/Efavirens (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatīns AUC: ↓ 43% (↓ 34 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 līdz ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatīns AUC: ↓ 35% (↓ 13 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 līdz ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatīns AUC: ↓ 4% (↓ 0 līdz ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 līdz ↓ 51) Kopējie aktīvie HMG-CoA reduktāzes inhibitori AUC: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 līdz ↓ 26)	Regulāri jāuzrauga holesterīna līmenis. Var būt nepieciešama devas pielāgošana atorvastatīna lietošanai vienlaikus ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstu).
Atorvastatīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Atorvastatīns/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pravastatīns/Efavirens (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatīns AUC: ↓ 40% (↓ 26 līdz ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 līdz ↑ 12)	Regulāri jāuzrauga holesterīna līmenis. Var būt nepieciešama devas pielāgošana pravastatīna lietošanai vienlaikus ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (skatīt pravastatīna zāļu aprakstu).
Pravastatīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pravastatīns/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Simvastatīns/Efavirens (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatīns AUC: ↓ 69% (↓ 62 līdz ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 līdz ↓ 79) Simvastatīna skābe AUC: ↓ 58% (↓ 39 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 līdz ↓ 58) Kopējie aktīvie HMG-CoA reduktāzes inhibitori AUC: ↓ 60% (↓ 52 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 līdz ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirena lietošana vienlaikus ar atorvastatīnu, pravastatīnu vai simvastatīnu neietekmēja efavirena AUC vai C _{max} vērtības.	Regulāri jāuzrauga holesterīna līmenis. Var būt nepieciešama devas pielāgošana simvastatīna lietošanai vienlaikus ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (skatīt simvastatīna zāļu aprakstu).

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C _{max} , C _{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/ tenofovīra disopoksilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Simvastatīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Efavirenu/emtricitabīnu/ tenofovīra disopoksilu un rosuvastatīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Simvastatīns/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rosuvastatīns/Efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Rosuvastatīns lielākoties izdalās izkārņījumos neizmainītā veidā, un tādēļ mijiedarbība ar efavirenu nav paredzama.	
Rosuvastatīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Rosuvastatīns/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
HORMONĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Iekšķīgai lietošanai Etinilestradiols+Norgestimats/ Efavirens (0,035 mg + 0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Etinilestradiols AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 līdz ↓ 25) Norelgestromīns (aktīvais metabolīts) AUC: ↓ 64% (↓ 62 līdz ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 līdz ↓ 85) Levonorgestrels (aktīvais metabolīts) AUC: ↓ 83% (↓ 79 līdz ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 līdz ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 līdz ↓ 90) (metabolisma indukcija) Efavirens: nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības. Šo iedarbību klīniskā nozīme nav zināma.	Papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem ir jālieto uzticama barjeras kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max}, C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Etinilestradiols/Tenofovīra disopoksils (–/ 245 mg q.d.)	Etinilestradiols AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tā kā pieejamā informācija ir ierobežota, papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem ir jālieto uzticama barjeras kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Norgestimats/Etinilestradiols/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Injekcija: depomedroksiprogesterona acetāts (DMPA)/Efavirens (150 mg IM reizes devas DMPA)	3 mēnešus ilgā zāļu pētījumā netika konstatētas nozīmīgas MPA farmakokinētisko parametru atšķirības starp pacientiem, kuriem tika veikta pretretrovīrusu terapija, izmantojot efavirenu, un pacientiem, kuriem netika veikta pretretrovīrusu terapija. Citi pētnieki konstatēja līdzīgus rezultātus, lai gan MPA plazmas līmeņu atšķirības bija lielākas otrajā pētījumā. Abos pētījumos progesterona līmeņi plazmā pacientiem, kas saņēma efavirenu un DMPA, palika zemi atbilstoši ovulācijas supresijai.	
DMPA/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	Papildus hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem ir jālieto uzticama barjeras kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
DMPA/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Implants Etonogestrels/Efavirens	Ir iespējama etonogestrela iedarbības samazināšanās (CYP3A4 indukcija). Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši arī ziņojumi par kontracepcijas, izmantojot etonogestrelu, neizdošanos pacientiem, kas lieto efavirenu.	
Etonogestrels/Tenofovīra disopoksils	Mijiedarbība nav pētīta.	
Etonogestrels/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max} , C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofofīra disoprosils 245 mg)
IMŪNSUPRESANTI		
Imūnsupresanti, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms)/Efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Ir iespējama imūnsupresanta iedarbības ↓ (CYP3A4 indukcija). Nav paredzama šo imūnsupresantu ietekme uz efavirena iedarbību.	Var būt nepieciešama imūnsupresanta devas pielāgošana. Uzsākot vai pārtraucot terapiju ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu, ir ieteicama rūpīga imūnsupresanta koncentrāciju pārraudzība vismaz divu nedēļu ilgumā (līdz tiek sasniegta stabila koncentrācija).
Takrolīms/Emtricitabīns/Tenofofīra disoprosils (0,1 mg/kg q.d./ 200 mg/ 245 mg q.d.)	Takrolīms AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{24h} : ↔ Emtricitabīns AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{24h} : ↔ Tenofofīra disoprosils AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{24h} : ↔	
OPIOĪDI		
Metadons/Efavirens (35 – 100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadons AUC: ↓ 52% (↓ 33 līdz ↓ 66) C_{max} : ↓ 45% (↓ 25 līdz ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Pētījumā ar HIV inficētiem intravenozo narkotiku lietotājiem efavirena lietošana kopā ar metadonu izraisīja pazeminātu metadona līmeni plazmā un bija novērojamas opiātu abstinences pazīmes. Metadona devas tika palielināta vidēji par 22%, lai novērstu abstinences simptomus.	Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofofīra disoprosilu QTc pagarināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Metadons/Tenofofīra disoprosils (40 – 110 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Metadons AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofofīrs AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	
Metadons/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Medicīnas izstrādājums pēc terapeitiskās jomas	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās procentuālās AUC izmaiņas, C_{max} , C_{min} ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi attiecībā uz zāļu lietošanu kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (efavirens 600 mg, emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Buprenorfīns/naloksons/Efavirens	Buprenorfīns AUC: ↓ 50% Norbuprenorfīns: AUC: ↓ 71% Efavirens Klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika konstatēta.	Par spīti buprenorfīna koncentrācijas samazinājumam, nevienam pacientam nebija konstatējami abstinences simptomi. Lietojot kopā ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama.
Buprenorfīns/naloksons/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Buprenorfīns/naloksons/Tenofovīra disoprosils	Mijiedarbība nav pētīta.	

¹ Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

Netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība, ja efavirenu lietoja kopā ar azitromicīnu, cetirizīnu, fosamprenavīru/ritonavīru, lorazepāmu, zidovudīnu, alumīnija/magnija hidroksīda antacīdiem, famotidīnu vai flukonazolu. Iespējamā efavirena 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 disoprosilu 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 efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, no grūtniecības jāizvairās. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

Grūtniecība

Efavirens: ir bijuši septiņi retrospektīvi ziņojumi, kad konstatēti nervu caurulītes defekti, tai skaitā meningomielocēle. Visi gadījumi novēroti mātēm, kas pirmajā trimestrī saņēma efavirenu saturošu terapiju (izņemot jebkādas efavirenu saturošas fiksētu devu kombinācijas tabletes). Ir ziņots par diviem papildu gadījumiem (1 prospektīvu un 1 retrospektīvu), kad konstatēti nervu caurulītes defekti saistībā ar fiksētu devu kombinācijas tableti, kurā ietilpst efavirens, emtricitabīns un tenofovīra disoprosils. Šo gadījumu cēloniskā sakarība ar efavirena lietošanu nav pierādīta, un kopējais

grūtnieču skaits, kas saņēmušas efavirenu saturu terapiju, nav zināms. Tā kā nervu caurulītes defekti rodas pirmajās 4 augļa attīstības nedēļās (kad nervu caurulīte noslēdzas), šis iespējamais risks attiektos uz sievietēm, kas efavirenu saņem grūtniecības pirmajā trimestrī.

No 2013. gada jūlija Pretretrovīrusu grūtniecības reģistrā (Antiretroviral Pregnancy Registry — APR) saņemti prospektīvi ziņojumi par 904 grūtniecības gadījumiem, sievietei pirmajā trimestrī saņemot efavirenu saturu terapiju, un 766 mazuli piedzima dzīvi. Ziņots, ka vienam bērnam bija nervu caurulītes defekts, pārējo iedzimto defektu biežums un veids bija līdzīgs tam, kādu novēroja bērniem, kas saņēma efavirenu nesaturu terapiju, kā arī tam, kāds bija HIV negatīvajā kontroles grupā. Neirālā vada bojājumu biežums vispārējā populācijā ir 0,5–1 gadījumā uz 1000 dzīvi piedzimušajiem bērniem.

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

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

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

Barošana ar krūti

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

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, sievietēm ar HIV ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Ziņots par smagām ādas reakcijām, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu un daudzformu eritēmu; neiropsihiskām blakusparādībām (tostarp smagu depresiju, pašnāvībām, psihozei līdzīgu uzvedību, krampju lēkmēm); smagiem aknu darbības traucējumiem; pankreatītu un laktātacidozi (dažreiz ar letālu iznākumu).

Ziņots arī par retiem nieru mazspējas, nieru darbības traucējumu un retākiem proksimālas nieru tubulopātijas (tostarp Fankoni sindromu) gadījumiem, kas dažkārt izraisa kaulu pataloģijas (reti veicinot lūzumus). Pacienti, kas lieto efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosilu, ieteicams kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosila terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri sirgst ar HIV apvienojumā ar HBV, var izraisīt smagu, akūtu hepatīta saasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosila lietošana kopā ar pārtiku var palielināt efavirena iedarbību un var radīt blakusparādību biežuma pieaugumu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Blakusparādības, kas saistītas ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosila lietošanu:

Ārstēšanas laikā novērotās blakusparādības, kas tiek uzskatītas par iespējami vai varbūtēji saistītām ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosilu, kā ziņots pētījumā AI266073 (vairāk par 48 nedēļām; n = 203), un kuras nav bijušas saistītas ar kādu atsevišķu efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosila sastāvdaļu, ir šādas:

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

2. tabula. Efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosila blakusparādības, kas uzskaitītas atbilstoši saistībai ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofoviru disoprosila sastāvdaļu(-ām).

	Efavirens/emtricitabīns/tenofoviru disoprosils		
	Efavirens	Emtricitabīns	Tenofoviru disoprosils
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			
Bieži		neitropēnija	
Retāk		anēmija ¹	
<i>Imūnsistēmas traucējumi</i>			
Bieži		alerģiska reakcija	
Retāk	paaugstināta jutība		

	Efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils		
	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra disopoksils
<i>Vielmaiņas un uztura traucējumi</i>			
Ļoti bieži			hipofosfatēmija ²
Bieži	hipertrigliceridēmija ³	hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija	
Retāk	hiperholesterolēmija ³		hipokalēmija ²
Reti			laktātacidoze
<i>Psihiskie traucējumi</i>			
Bieži	depresija (smaga 1,6% gadījumu) ³ , nemiers ³ , murgaini sapņi ³ , bezmiegs ³	murgaini sapņi, bezmiegs	
Retāk	pašnāvības mēģinājumi ³ , tieksme uz pašnāvību ³ , psihoze ³ , mānija ³ , paranoja ³ , halucinācijas ³ , eiforisks noskaņojums ³ , afekta labilitāte ³ , apjukuma stāvoklis ³ , agresija ³ , katatonija ³		
Reti	veikta pašnāvība ^{3,4} , murgi ^{3,4} , neiroze ^{3,4}		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Ļoti bieži		galvassāpes	reibonis
Bieži	smadzeņu 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	konvulsijas ³ , amnēzija ³ , domāšanas traucējumi ³ , ataksija ³ , koordinācijas traucējumi ³ , uzbudinājums ³ , trīce		
<i>Acu bojājumi</i>			
Retāk	neskaidra redze		
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>			
Retāk	tinnīts, reibonis		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			
Retāk	pietvīkums		
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>			
Ļoti bieži		caureja, nelabums	caureja, vemšana, nelabums
Bieži	caureja, vemšana, sāpes vēderā, nelabums	paaugstināts amilāzes līmenis, tostarp paaugstināts pankreatiskās amilāzes līmenis, paaugstināts seruma lipāzes līmenis, sāpes vēderā, dispepsija	sāpes vēderā, vēdera iestiepums, vēdera pūšanās
Retāk	pankreatīts		pankreatīts

	Efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils		
	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra disopoksils
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>			
Bieži	aspartāminotransferāzes līmeņa (ASAT) paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes (ALT) līmeņa paaugstināšanās, gamma-glutamīltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās	paaugstināts ASAT un/vai ALT līmenis serumā, hiperbilirubinēmija	paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk	akūts hepatīts		
Reti	aknu mazspēja ^{3,4}		aknu stetoze, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			
Ļoti bieži	izsitumi (mēreni/smagi, 11,6%, visas pakāpes, 18%) ³		izsitumi
Bieži	nieze	vezikulozi izsitumi, pustulozi izsitumi, makulopapulāri izsitumi, izsitumi, nieze, nātrene, ādas krāsas izmaiņas (pastiprināta pigmentācija) ¹	
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma ³ , nopietni izsitumi (< 1%)	angioedēma ⁴	
Reti	fotoalerģiskais dermatīts		angioedēma
<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			
Ļoti bieži		kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanās	
Bieži			kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās
Retāk			rabdomiolīze ² , muskuļu vājums ²
Reti			osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes un nereti veicina lūzumus) ^{2,4} , miopātija ²

Efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils			
	Efavirenz	Emtricitabīns	Tenofovīra disoprosils
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			
Retāk			kreatīna līmeņa paaugstināšanās, olbaltumvielas urīnā, proksimāla nieru tubulopātija, tostarp Fankoni sindroms
Reti			nieru mazspēja (akūta un hroniska), akūta tubulāra 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. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra disoprosila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.

³ Sīkāku informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā "Atsevišķu nevēlamo 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 ar efavirenzu 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 nevēlamo blakusparādību apraksts

Izsitumi: efavirenza klīniskajos pētījumos izsitumi parasti bija viegli vai mēreni makulopapulāri ādas izsitumi, kas parādījās pirmajās divās nedēļās pēc ārstēšanas ar efavirenzu uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu izsitumi izzuda mēneša laikā, turpinot efavirenza terapiju. Pacientiem, kuri izsitumu dēļ pārtrauca ārstēšanu, var atsākt efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila terapiju. Ja atsāk lietot efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, iesaka atbilstošus prehistamīna 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 efavirenzu, 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 efavirenzu/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 efavirenzu: aknu mazspējas gadījumi, tostarp pacientiem ar iepriekš neesošu aknu slimību vai citiem nenosakāmiem riska faktoriem, kā ziņots pēcreģistrācijas laikā, dažkārt bija raksturīga pēkšņa un strauja slimības attīstība, kas dažos gadījumos noveda pie transplantācijas vai nāves.

Nieru darbības traucējumi: tā kā efavirenzs/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrolēšana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu “Drošuma profila kopsavilkums”). Proksimāla nieru tubulopātija parasti pāriet vai uzlabojās pēc tenofovīra disopoksila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem kreatinīna klīrensa samazinājums pilnībā nepāriet, neraugoties uz tenofovīra disopoksila 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 disopoksila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Vielmaiņas raksturlielumi: pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka CART, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai nenoskaidrotiem 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 efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila iedarbība nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Gados vecākiem pacientiem biežāk varētu būt pavājināta aknu vai nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus ar efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: tā kā tenofovīra disopoksils var izraisīt nieru toksicitāti, visiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri ārstēšanā saņem efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu, ir ieteicama cieša 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). Efavirenza, emtricitabīna un tenofovīra disopoksila 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 rasties klīniski un laboratoriski pierādīts hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

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

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

Lai palīdzētu izvadīt neabsorbēto efavirensu, var izmantot aktīvo ogli. Nav specifiska antidota efavirensa 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: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas, ATĶ kods: J05AR06.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Efavirens ir HIV-1 ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI). Efavirens ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibitors, un tas nozīmīgi neinhibē cilvēka imūndeficīta vīrusa-2 (HIV-2) RT vai šūnu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) polimerāzes (a, b, g vai d). 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

Efavirenza ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta atklātā, pozitīvā un placebo kontrolētā fiksētās vienreizējas secības 3-periodu, 3-ārstēšanu krusteniskajā QT pētījumā 58 veselīgiem indivīdiem, veicot uzlabojumus attiecībā uz CYP2B6 polimorfismu. Efavirenza 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 efavirenza 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*

Efavirenzam piemīt pretvīrusu iedarbība uz vairumu netaksēto B izolātu (apakštīpi 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 pret 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 pret HBV.

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

Rezistence

In vitro varēja noteikt rezistenci pret efavirenzu, 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 efavirenzu. 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* efavirenzam, nevirapīnam un delavirdīnam pierādīja, ka K103N aizvietošana rada jutīguma zudumu pret visiem trim NNRTI.

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

Rezistence pret emtricitabīnu vai tenofovīra disopoksilu novērota *in vitro* un dažiem HIV-1 inficētiem pacientiem RT aizvietošanas M184V vai M184I, lietojot emtricitabīnu, un RT aizvietošanas K65R, lietojot tenofovīra disopoksilu, veidošanās dēļ. Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I mutāciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīra disopoksilu 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 tenofovīra disopoksilu. Tenofovīra disopoksilu nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem ir HIV-1 ar K65R mutāciju. Gan K65R, gan M184V/I mutācijas paliek pilnībā jutīgas pret efavirenzu. Turklāt tenofovīra disopoksils izolē K70E aizvietošanu HIV-1 reversajā transkriptāzē, un tas izraisa nedaudz samazinātu jutību pret abakavīru, emtricitabīnu, lamivudīnu un tenofovīra disopoksilu.

Pacientiem, kuriem HIV-1 bija trīs vai vairāk timidīna analoģu saistītas mutācijas (thymidine-analogue associated mutations — TAMs), kas bija vai nu M41L, vai L210W aizvietošana reversā transkriptāzē, konstatēja samazinātu jutību pret tenofovīra disopoksilu.

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

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

	Efavirenzs + emtricitabīns + tenofovīra disoproksils (N = 244)		Efavirenzs + lamivudīns/zidovudīns (N = 243)	
Rezistences analīze 144. nedēļā:		19		31
Terapijas genotipi	19	(100%)	29	(100%)
Efavirenza rezistence ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7%)

* p līmenis < 0,05, Fišera precīzais tests, kur visiem pacientiem salīdzināja efavirenza + emtricitabīna + tenofovīra disoproksila grupu ar efavirenza + lamivudīna/zidovudīna grupu.

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

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

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

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 HIV-1 pacienti lietoja vai nu efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disopoksilu vienu reizi dienā, vai lamivudīna un zidovudīna fiksēto devu kombināciju divas reizes dienā kopā ar efavirenu vienu reizi dienā (skatīt šo zāļu aprakstu). Pacientiem, kuri pabeidza 144 nedēļu ārstēšanas kursu vienā vai otrā pētījuma GS-01-934 grupā, tika dota iespēja turpināt pētījumu ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu, lietojot tukšā dūšā, pētījuma pagarinājuma atklātajā fāzē. Dati, kas pieejami par 286 pacientiem, kuri mainīja terapiju uz efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu: 160 pacienti iepriekš bija lietojuši efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disopoksilu, un 126 pacienti iepriekš bija lietojuši lamivudīnu/zidovudīnu un efavirenu. Pacienti no abām sākotnējās terapijas grupām, kas pēc tam pētījuma atklātā pagarinājuma fāzē saņēma efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu, saglabāja augstus vīrusu supresijas līmeņus. Pēc 96 ārstēšanas nedēļām ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu 82% pacientu HIV-1 RNS plazmas koncentrācija saglabājās < 50 kopijas/ml un 85% pacientu saglabājās < 400 kopijas/ml (pēc ārstēšanai paredzēto (*intention to treat* (ITT)) analīzes, nav = neveiksme (*missing=failure*)).

Pētījums AI266073 bija atklāts, randomizēts 48 nedēļu klīniskais pētījums HIV inficētiem pacientiem, kur tiek salīdzināta efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila 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 efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila sastāvdaļām (efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra disopoksilu). Efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu lietoja tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem nekad nebija novērotas iepriekš veiktās pretretrovīrusu terapijas virusoloģiskās neveiksmes, nebija zināmas HIV-1 mutācijas, kas radītu rezistenci pret jebkuru no trim efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disopoksila sastāvdaļām, un virusoloģiskā supresija bija vismaz trīs mēnešus kopš pētījuma uzsākšanas. Pacientiem esošā terapija tika nomainīta uz efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (N = 203), vai arī viņi turpināja iesākt pretretrovīrusu terapiju (N = 97). Četrdesmit astoņu nedēļu dati liecināja, ka ar efavirenu/emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu randomizētajiem pacientiem saglabājās augstas pakāpes virusoloģiskā supresija, salīdzinot ar sākotnējo terapijas režīmu (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. 48 nedēļu efektivitātes dati no pētījuma AI266073, kur efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disopoksils tika lietots kombinētās pretretrovīrusu terapijas pacientiem ar virusoloģisko supresiju

	Terapijas grupa		
Mērķa kritērijs	Efavirenz/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (N=203) n/N (%)	Palika sākotnējā terapijas režīmā (N = 97) n/N (%)	Atšķirības starp efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un sākotnējo terapijas režīmu (95% TI)
	pacienti ar HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7–25,6%)
M = izslēgts	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3–6,7%)
M = neveiksme	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0–9,3%)
Modificēts LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3–2,7%)

	Terapijas grupa		
	pacienti ar HIV-1 RNS < 200 kopijas/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2–2,2%)
M = izslēgts	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4–4,2%)
M = neveiksme	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6–7,9%)

PVR (KM) (*pure virologic response assessed using the Kaplan Meier (KM) method*) - 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 neveiksmes; izstājoties no pētījuma citu iemeslu dēļ, tika pielietota LOCF (*last observation carried forward* jeb pēdējā veikta 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 efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovirā disoprosilu [92,4% un 94,0% PVR gadījumā (jutības analīze) attiecīgi efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovirā disoprosilu un SBR grupā; -1,6% (-10,0%, 6,7%) atšķirība (95% TI)]. Grupā, kurā pacienti iepriekš bija lietojuši NNRTI, atbildes reakcijas rādītāji efavirenza/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila un SBR pacientiem attiecīgi bija 98,9% un 97,4%; 1,4% (-4,0%, 6,9%) atšķirība (95% TI)].

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

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

Pirms efavirenza/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila sastāvdaļām (N = 299)	Pirms NNRTI režīma (N = 104)	Pirms PI režīma (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/tenofovirā disoprosila klīniskajiem pētījumiem iepriekš nekad neārstētiem pacientiem vai grūti ārstējamiem pacientiem.

Nav klīniskās pieredzes par efavirenza/emtricitabīna/tenofovirā disoprosila 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 tenofovirā disoprosilu 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/tenofovirā disoprosila drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

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 vienu emtricitabīna 200 mg cieto kapsulu, plus vienu tenofovīra disopoksila 245 mg apvalkoto tableti (atbilst 300 mg tenofovīra disopoksila) pētījuma GS- US-177-0105 laikā veseliem brīvprātīgajiem pēc devas lietošanas tukšā dūšā (6. tabula).

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

Parametri	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)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28/105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02/93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0–last} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73/101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90/101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63/102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86/101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_½ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Tests: viena fiksētu devu kombinācijas tablete tukšā dūšā.

Atsauce: 600 mg efavirenza tabletes, 200 mg emtricitabīna kapsulas un 300 mg tenofovīra disopoksila tabletes vienas reizes deva tukšā dūšā.

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

GMR = ģeometriski vismazāko kvadrātu metodes rezultātu vidējais lielums, TI = ticamības intervāls

Uzsūkšanās

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 ± 3,7 μM (29%) [vidējais ± standarta novirze (*standard deviation* — S.D.) (izmaiņu koeficients (% C.V. - *coefficient of variation*))], līdzsvara C_{min} bija 5,6 ± 3,2 μM (57%), un AUC bija 184 ± 73 μM·h (40%).

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

Pēc tenofovīra disopoksila 245 mg vienas reizes devas lietošanas perorāli tukšā dūšā HIV-1 inficētiem pacientiem tenofovīra maksimālā koncentrācija tika sasniegta stundas laikā, un C_{max} un AUC (vidējais ± S.D.) (% CV) attiecīgi bija 296 ± 90 ng/ml (30%) un 2287 ± 685 ng·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 disoprosilu ieteicams lietot tukšā dūšā, jo pārtika var pastiprināt efavirena iedarbību un var izraisīt blakusparādību biežuma palielināšanos (skatīt 4.4 un 4.8. apakšpunktu). Ir sagaidāms, ka pēc efavirena/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas tukšā dūšā tenofovīra iedarbība (AUC) samazināsies par aptuveni 30%, salīdzinot ar tenofovīra disoprosila atsevišķi, kad tas lietots 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 µg/ml tā nav atkarīga no koncentrācijas. Pēc intravenozas ievadīšanas emtricitabīna izkļiedes tilpums bija aptuveni 1,4 l/kg. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns tiek plaši izkļiedēts pa visu organismu. Vidējais plazmas un asins koncentrācijas koeficients bija aptuveni 1,0, un vidējais spermas un plazmas koncentrācijas koeficients bija aptuveni 4,0.

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

Biotransformācija

Pētījumi cilvēkiem un *in vitro* pētījumi, izmantojot aknu mikrosomas, ir pierādījuši, ka 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 (vienas 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. tabulu). 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* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas šādas svarīgas cilvēka CYP izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā. Emtricitabīns nenomāc arī uridīna-5'-difosfoglukuroniltransferāzi, glukuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

Eliminācija

Efavirenzam ir relatīvi garš terminālais eliminācijas pusperiods, vismaz 52 stundas pēc reizes devas ievadīšanas (skatīt arī datus no bioekvivalences pētījuma, kas aprakstīts iepriekš) un 40 līdz 55 stundas pēc vairākkārtējām devām. Aptuveni 14% līdz 34% no radioaktīvi iezīmētas efavirensa devas izdalījās ar urīnu, un mazāk nekā 1% no devas izdalījās ar urīnu neizmainītā 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 procentus 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 šķīstamais 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 nekā 65 gadus veciem) efavirensa, 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 efavirensa koncentrācija plazmā, no tā neizriet, ka viņas sliktāk panestu efavirensu.

Etniskā piederība

Lai gan ierobežoti dati liecina, ka Āzijas un Klusā okeāna salu pacientiem var būt lielāka efavirensa koncentrācija plazmā, no tā neizriet, ka viņi sliktāk panestu efavirensu.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu 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 efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra disoprosila farmakokinētika, ja tos lietoja kopā atsevišķu zāļu formu veidā vai kā efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu.

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

Emtricitabīna vidējā (% CV) iedarbība palielinājās no 12 (25%) µg•st/ml personām ar normālu nieru darbību līdz 20 (6%) µg•st/ml, 25 (23%) µg•st/ml un 34 (6%) µg•st/ml attiecīgi pacientiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

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

Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS), kuriem nepieciešama hemodialīze, zāļu iedarbība starp dialīzes seansiem stipri palielinājās, 72 stundu laikā sasniedzot 53 (19%) µg•st/ml emtricitabīna un 48 stundu laikā sasniedzot 42 857 (29%) ng•st/ml tenofovīra.

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

Efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu neiesaka lietot pacientiem ar mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nepieciešams pielāgot emtricitabīna un tenofovīra disoprosila devu lietošanas starplaiku, ko nevar izdarīt ar kombinēto tableti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

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

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Efavirens: neklīniskajos standartpētījumos ar efavirensu iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtoto devu toksicitātes pētījumos 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 efavirenu devās, ar kurām sasniegtā efavirena koncentrācija plazmā bija līdzīga kā cilvēkiem. Anencefāliju un vienpusēju anoftalmiju ar sekundāru mēles palielināšanos novēroja vienam auglim, mikroftalmiju novēroja citam auglim, un šķeltas auskšlējas novēroja trešajam auglim.

Emtricitabīns: neklīniskajos drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes potenciāla un reproduktīvās un attīstības toksicitātes standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīnu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tenofovīra disoproksils: neklīniskajos standartpētījumos ar tenofovīra disoproksilu iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atrades atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem no devām, kas lielākas vai vienādas ar klīnikā 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 notika ar devām, kas ≥ 5 reizes pārsniedza devas pediatrikajiem un pieaugušajiem pacientiem; toksiska ietekme uz kauliem notika nepieaugušiem inficētiem pērtiķiem ar ļoti augstu devu pēc subkutānas devas ievadīšanas (≥ 40 reizes pārsniedzot devu pacientiem). Atrades pētījumos ar žurkām un pērtiķiem norādīja, ka pastāv no vielas atkarīgs fosfātu uzsūkšanās samazinājums zarnās ar potenciālu sekundāru KMB samazināšanos.

Genotoksicitātes pētījumi atklāja pozitīvus rezultātus *in vitro* peļu limfomas analīzēs, neskaidrus rezultātus vienā no celmiem, kas tika izmantoti Ames testā, un vāji pozitīvus rezultātus primāro žurku hepatocītu testā zāļu noteikšanai urīnā (*urine drug test* — UDS). Tomēr tas bija negatīvs *in vivo* peļu kaulu smadzeņu mikrokodolu testā.

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

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

Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila kombinācija: vienu mēnesi ilgos vai īsākos genotoksicitātes un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar šo abu komponentu kombināciju nekonstatēja toksikoloģiskās ietekmes pastiprināšanos, salīdzinot ar atsevišķu komponentu toksicitātes pētījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidroksipropilceluloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Nātrija metabisulfīts (E223)
Laktozes monohidrāts
Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)

Tabletes apvalks

Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172)

Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)

Makrogols

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pudeles iepakojumi ar 30 tabletēm: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele ar uzskrūvējamu PP vāciņu vai bērniem neatveramu, skrūvējamu polipropilēna vāciņu, alumīnija aizdari un desikantu, kas marķēts ar uzrakstu DO NOT EAT (NENORĪT).

Iepakojuma lielums: 30, 90 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma lielums: 90 apvalkotās tabletes (3 kastītes ar 30 tabletēm katrā)

OPA/alu/PE/HDPE/alu blisteru iepakojums ar 30 vai 90 tabletēm.

OPA/alu/PE/HDPE/alu perfortēts vienības devu iepakojums ar 30 × 1, 90 × 1 tableti.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003
EU/1/17/1222/004
EU/1/17/1222/005
EU/1/17/1222/006
EU/1/17/1222/007

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 05. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 24. maijs

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Ungārija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
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 atjaunotajos 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 UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija metabisulfītu un laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

[Jānorāda tikai uz ārējā iepakojuma]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 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

<Pudeles ar 30 tabletēm:> Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

<tikai kastītei ar 30 tabletēm>

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

[Jānorāda tikai uz ārējā iepakojuma]

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Jānorāda tikai uz ārējā iepakojuma]

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 ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija metabisulfītu un laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 apvalkotās tabletes (3 kastītes ar 30 apvalkotām tabletēm).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1222/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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 ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA IEKŠĒJĀ KASTĪTE (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija metabisulfītu un laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļu nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1222/002

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**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija metabisulfītu un laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

30 × 1 apvalkotā tablete (vienības deva)

90 × 1 apvalkotā tablete (vienības deva)

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

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1222/004 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1222/005 90 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1222/006 30 × 1 apvalkotā tablete (vienības deva)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 apvalkotā tablete (vienības deva)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan un kādam nolūkam to lieto

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

- efavirens ir ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NNRTI);
- emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);
- tenofovīra disoproksils 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 Mylan paredzēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, sākot no 18 gadu vecuma, kuri pirms tam tika ārstēti ar citām pretretrovīrusu zālēm un kuriem HIV-1 infekcija tiek kontrolēta vismaz trīs mēnešus. Pacientam iepriekš veiktajai HIV ārstēšanai jābūt veiksmīgai.

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

Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija pret** efavirensu, emtricitabīnu, tenofovīru, tenofovīra disoproksilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jums ir smaga aknu slimība;**
- **ja Jums ir sirds slimība, piem., patoloģisks elektriskais signāls, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, kas izraisa augstu sirdsdarbības traucējumu risku (*Torsade de Pointes*);**

- ja kāds jūsu ģimenes loceklis (vecāki, vecvecāki, brāļi vai māsas) ir pēkšņi miris sirds problēmu dēļ vai ir piedzimis ar sirds problēmām;
- ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir augsts vai zems elektrolītu līmenis, piem., kālija vai magnija līmenis asinīs;
- **ja Jūs pašreiz lietojat** kādu no zemāk uzskaitītajām zālēm (skatīt arī „Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan”):
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto drudža vai alerģiju ārstēšanai),
 - **bepiridilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
 - **cisapridu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),
 - **elbasvīru vai grazoprevīru** (lieto C hepatīta ārstēšanai),
 - **melnā rudzu grauda alkaloīdus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
 - **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
 - **pimozīdu, imipramīnu, amitriptilīnu vai klomipramīnu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
 - **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un nemiera gadījumā),
 - **vorikonazolu** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai),
 - **flekainīdu, metoprololu** (lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai),
 - **noteiktas antibiotikas** (makrolīdusi, 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 Mylan var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai arī šīs zāles var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- Šīs zāles neizārstē HIV infekciju. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas laikā Jums joprojām var attīstīties infekcija vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.
- Jums joprojām jāpaliek ārsta uzraudzībā Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jūs lietojat citas zāles,** kas satur efavirenz, emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan neiesaka lietot, ja Jums ir mērena vai smaga nieru slimība.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan var ietekmēt Jūsu 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 Mylan parasti nelieto kopā ar citām zālēm, kas var bojāt nieres (skatīt *Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). 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 depresīva sajūta, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. sadaļu, *Iespējamās blakusparādības*);
- **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādas no minētajām zālēm, ārsts vēlēšies pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārliecinātos, ka to neietekmē Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli;
- **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tai skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību, vai nozīmēt citas zāles. **Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt augstāk 2. punktā, *Nelietojiet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan šādos gadījumos*).

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu. Abām Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sastāvā esošajām aktīvajām vielām — tenofovīra disoproksilam un emtricitabīnam — piemīt zināma aktivitāte pret B hepatīta vīrusu, lai gan emtricitabīns nav reģistrēts B hepatīta infekcijas ārstēšanai. Jūsu hepatīta simptomi var paasināties pēc Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan*);
- 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 mazs skaits cilvēku, kuri ir vecāki par 65 gadiem. Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir nozīmēts Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ārsts Jūs uzmanīgi novēros.
- **Ja sākat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 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 izraisījis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar pūšļu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan, varētu veidoties izsitumi;
 - **jebkādām iekaisuma vai infekcijas pazīmēm.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju drīz pēc tam, kad uzsākta pret HIV infekciju vērstu medikamentu lietošana, var parādīties agrāko

infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar tām infekcijām, kuras 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;

- **Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir osteoporoze, anamnēzē bijis kaulu lūzums vai pastāv kaulu problēmas.**
- **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.

Kaulu problēmas (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt izraisa lūzumus) ir arī iespējamās blakusparādības). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovīr disoproxil Mylan

Jūs nedrīkstat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovīr disoproxil Mylan kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas sadaļā *Jūs nedrīkstat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovīr disoproxil Mylan šādos gadījumos*, 2. punkta sākumā. 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/Tenofovīr disoproxil Mylan nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur efavirenzu (izņemot, ja to iesaka Jūsu ārsts), emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan 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. Pastāstiet ārstam arī, ja lietojat maravīroku.
- **zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** elbasvīru/grazoprevīru, glekaprevīru/pibrentasvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru.
- **zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams.
- **zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsantus):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan var samazināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt efavirenza, vienas no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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. Turklāt ārsts varētu izlemt, ka, lai ārstētu Jūsu HIV infekciju, Jums jālieto papildus efavirenza deva.
- **zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):** itraconazolu vai posakonazolu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan var samazināt itraconazola vai posakonazola daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretsēnīšu līdzeklis.
- **zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:** atovakvonu/proguanilu vai artemeteru/lumefantrīnu. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan var samazināt atovakvona/proguanila vai artemetera/lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs.
- **prazikvantelu**, zāles, ko lieto parazitāro tārpu infekciju ārstēšanai.

- **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 Mylan var vājināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Sievietēm, kuras lieto efavirenu, kas ir Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sastāvdaļa, kontraceptīvā implanta izmantošanas laikā iestājusies grūtniecība, lai gan nav pierādīts, ka kontraceptīvā līdzekļa darbības traucējumus būtu izraisījusi ārstēšana ar efavirenu.
- **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 Mylan, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu.
- **zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu (dēvētas arī par imūnsupresantiem),** piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu. Sākot vai pārtraucot lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas laikā un 12 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas. Ārsts varētu lūgt Jums veikt grūtniecības testu, lai pirms ārstēšanas ar Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uzsākšanas pārlicinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja Jums var iestāties grūtniecība Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas laikā, Jums kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem (tabletēm) vai citiem hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantāti, injekcijas), jālieto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs). Efavirenz, viena no Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan lietošanas laikā. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sastāvdaļas 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 Mylan 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 Mylan satur nātriju un laktozi

Šī medikamenta viena tablete satur 7,5 mg nātrija metabisulfīta, kas retos gadījumos var izraisīt smagu paaugstinātas jutības reakciju un bronhu spazmas. Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Katrā tabletē arī ir 105,5 mg laktozes. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Ieteicamā deva ir:

viena tablete, ko lieto perorāli vienu reizi dienā. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan tabletes ieteicams norīt nesakožot, uzdzerot ūdeni.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jālieto katru dienu.

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

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

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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. Saglabājiert tablešu iepakojumu, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

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

Ja pārtraucat lietot Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet 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 nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet savam ārstam

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

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

Citas iespējamās nopietnas blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **retākas** (tās var rasties ne vairāk kā 1 no 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, kas ir papildus augstāk minētajām, ir mānija (maldīgi uzskati), neuroze. Daži pacienti mēģinājuši izdarīt pašnāvību. Šīs problēmas daudz biežāk varētu attīstīties cilvēkiem, kuriem jau bijušas garīgās slimības. Ja Jūs novērojat šos simptomus, vienmēr nekavējoties informējiet ārstu.

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

Šādas blakusparādības ir **retas** (tās var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 pacientiem):

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

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt kādas no šīm nopietnām 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 kreatinīna kināzes līmeni asinīs, kas var izraisīt muskuļu sāpes un vājumu.

Citas iespējamās blakusparādības

Šādas blakusparādības ir **biežas** (tās var rasties ne vairāk kā 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);
- apetītes zudums;
- nogurums;
- nieze;
- izmaiņas ādas krāsā, tai skaitā tumšāki ādas plankumi, bieži uz rokām un kāju pēdām;
- kaulu blīvuma samazināšanās.

Analīzēs var arī konstatēt:

- zemu 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** (tās var rasties ne vairāk kā 1 no 100 pacientiem):

- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes vai muskuļu vājums;
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- sajūta, ka reibst galva vai zūd līdzsvars (vertigo), svīpšana, dīkstāvēšana vai kāds cits pastāvīgs troksnis ausīs;
- neskaidra redze;
- drebuļi;
- krūšu palielināšanās vīriešiem;
- seksuālās tieksmes samazinājums;
- pietvīkums;
- sausums mutē;
- palielināta apetīte.

Analīzēs var arī konstatēt:

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

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

Šādas blakusparādības ir **retas** (tās var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 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 Mylan

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.

Pudeles iepakojumi ar 30 tabletēm: Pierakstiet pudeles atvēršanas datumu uz etiķetes un/vai kārbas tam paredzētajā vietā. Pēc pirmās atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan satur

- Aktīvās vielas ir efavirenz, emtricitabīns un tenofovīra disoproksils. Katra Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza, 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (maleāta veidā).
- Apvalkotās tabletes citas sastāvdaļas ir kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija metabisulfīts (E223), laktozes monohidrāts un sarkanais dzelzs oksīds (E172).
- Šīs zāles satur nātrija metabisulfītu (E223) un laktozi. Skatīt 2. punktu.
- Citas tabletes apvalka sastāvdaļas ir dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols, polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ārējais izskats un iepakojums

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan apvalkotās tabletes ir rozā, kapsulas formas tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts “M”, bet otrā pusē — “TME”.

Šīs zāles ir pieejamas plastmasas pudelēs, kas satur desikantu ar marķējumu DO NOT EAT (NENORĪT) un 30 vai 90 apvalkotās tabletes, un vairāku kastīšu iepakojumā ar 90 apvalkotajām tabletēm 3 pudelītēs, kur katrā pudelītē ir 30 apvalkotās tabletes.

Šīs zāles ir pieejamas blisteru iepakojumos, kas satur 30 vai 90 tabletes, un perforētos vienības devas blisteru iepakojumos, kas satur 30 × 1 vai 90 × 1 tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

Ražotājs

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungārija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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