

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia (efavirenzum), 200 mg emtrisitabiinia (emtricitabinum) ja 245 mg tenofoviirisoprosiilia (tenofovirum disoproxilum) (suksinaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean oranssin-vaaleanpunertavia, ovaalinmuotoisia, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin koko: 20 x 11 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on kiinteä yhdistelmävalmiste, joka sisältää efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia. Se on tarkoitettu HIV-1-infektion eli tyypin 1 immuunikatoviruksen aiheuttaman infektion hoitoon vähintään 18 vuoden ikäisillä aikuisilla, joilla on saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA-arvot < 50 kopiota/ml) potilaan nykyisellä retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolla ja vaste on säilynyt vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaan hoito ei ole saanut virologisesti epäonnistua minkään aiemman retroviruslääkityksen aikana. Lisäksi on oltava tiedossa, että potilaalla ei ole ollut ennen ensimmäisen retroviruslääkityksen aloittamista sellaisia viruskantoja, joiden sisältämät mutaatiot aiheuttaisivat merkittävää resistenssiä jollekin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kolmesta vaikuttavasta aineesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili-hoidon edut on ensisijaisesti osoitettu 48 viikon tiedoilla yhdestä kliinisestä tutkimuksesta, jossa aiemmalla retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolla stabiilin virologisen vasteen saavuttaneet potilaat siirtyivät efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili-hoitoon (ks. kohta 5.1). Tällä hetkellä ei ole kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili-hoidon käytöstä potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempia hoitoja tai jotka ovat saaneet lukuisia aiempia hoitoja.

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili-hoidon ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon eduista ei ole näyttöä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin pitäisi aloittaa hoito.

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Suosittelava Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -annos on yksi tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa.

Jos potilas unohtaa ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -annoksen ja muistaa sen

12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tablettinsa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

On suositeltavaa, että Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka otetaan tyhjiin mahaan, sillä ruoka voi suurentaa efavirensialtistusta ja johtaa mahdollisesti haittavaikutusten lisääntymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). On suositeltavaa ottaa lääke nukkumaanmenon yhteydessä, sillä tämä parantaa efavirensihoidon siedettävyyttä hermostoon kohdistuvien haittavaikutusten suhteen (ks. kohta 4.8).

Kun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka otetaan tyhjiin mahaan, tenofoviirialtistus (AUC) on todennäköisesti noin 30 % pienempi kuin siinä tapauksessa, että pelkkä tenofoviiridisoproksiili otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tietoja farmakokineettisen altistuksen pienenemisen kliinisistä seurauksista ei ole saatavilla. Potilaille, joilla on saavutettu virologinen hoitovaste, altistuksen pienenemisellä tässä määrin ei todennäköisesti ole juurikaan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.1).

Tapauksissa, joissa jonkin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen vaikuttavan aineen käyttö tulee lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoito lopetetaan, efavirensin pitkä puoliintumisaika (ks. kohta 5.2) ja tenofoviirin ja emtrisitabiinin pitkät puoliintumisajat solun sisällä tulee ottaa huomioon. Näissä arvoissa esiintyvän yksilöllisen vaihtelun vuoksi ja resistenssin kehittymisriskin vuoksi tällöin on tutustuttava HIV-infektion hoitosuosituksiin ja otettava huomioon myös hoidon lopettamiseen johtaneet syyt.

*Annosmuutokset:* jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta käytetään samanaikaisesti rifampisiinin kanssa potilaille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, voidaan harkita efavirensiannoksen suurentamista 200 milligrammalla vuorokaudessa (yhteensä 800 mg/vrk) (ks. kohta 4.5).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta tulee antaa varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosväliä on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilaille. Potilaat, joilla on lievä maksasairaus (Child-Pugh-Turcotte (CPT) luokka A), voivat käyttää normaalia Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -suositusannosta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten

varalta, etenkin efavirentsiin liittyvien hermosto-oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jos HIV-positiivinen potilas, jolla on myös hepatiitti B -virusinfektio (HBV-infektio), lopettaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon, häntä on seurattava tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tabletit niellään kokonaisina veden kera kerran vuorokaudessa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (CPT-luokka C) (ks. kohta 5.2).

Samanaikainen käyttö terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatsolaamin, pimotsidin, bepridiilin tai torajyväalkaloidien (kuten ergotamiinin, dihydroergotamiinin, ergonoviinin tai metyyliergonoviinin) kanssa. Efavirentsi saattaa estää kilpailevasti sytokromi P450 (CYP) 3A4-välitteistä metaboliaa ja voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeä uhkaavia haittavaikutuksia (esim. sydämen rytmihäiriöitä, pitkäaikaista sedaatiota tai hengityslamaa) (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö vorikonatsolin kanssa. Efavirentsi vähentää merkitsevästi plasman vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli taas suurentaa merkitsevässä määrin plasman efavirentsipitoisuuksia. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti, sillä efavirentsin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä ja efavirentsin kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirentsiä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2).

Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiini johdoksia kuten lamivudiinia, joten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja didanosiin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, sillä tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiin kanssa suurentaa merkitsevästi didanosiinialtistusta. Tämä voi suurentaa didanosiin käyttöön liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä plasman velpatasviiripitoisuuksien odotetaan pienenevän, kun sitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa. Tämä heikentää sofosbuviirin/velpatasviirin terapeuttista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

Neidonhiuspuu-uutteiden (*Ginkgo biloba* -uutteiden) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

#### Vaihto proteaasinestäjiin pohjautuvasta antiretroviruslääkityksestä

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että potilailla, joita on hoidettu proteaasinestäjiin pohjautuvalla antiretroviruslääkityksellä, voi hoidon vaihto efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon aiheuttaa hoitovasteen heikkenemistä (ks. kohta 5.1). Näitä potilaita on seurattava tarkoin mahdollisen viruskuorman nousun suhteen, ja lisäksi haittavaikutusten suhteen, koska efavirensin turvallisuusprofiili poikkeaa proteaasinestäjien turvallisuusprofiilista.

#### Opportunistiset infektiot

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa tai jotakin muuta retroviruslääkitystä käyttävillä potilailla voi edelleen esiintyä opportunistisia infektioita tai muita HIV-infektion komplikaatioita, joten heidän tulee olla HIV-infektion liitännäissairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin huolellisessa kliinisessä seurannassa.

#### HIV-tartunnat

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehditava tartuntojen ehkäisemiseksi.

#### Ruoan vaikutus

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta (ks. kohta 5.2) ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tyhjään mahaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

#### Maksasairaudet

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon farmakokinetiikkaa koskevia tietoja ja sen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on merkitseviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3) eikä sitä suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Efavirensi metaboloituu pääasiassa CYP-järjestelmän välityksellä, joten varovaisuutta on noudatettava, kun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti efavirensin haittavaikutusten, etenkin hermosto-oireiden varalta. Maksasairautta on arvioitava laboratoriotestien avulla säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö (kuten krooninen aktiivinen hepatiitti), esiintyy tavallista useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aikana. Heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos saadaan näyttöä maksasairauden pahenemisesta tai seerumin transaminaasiarvot pysyvät jatkuvasti yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisina, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon

jatkamisen etuja on punnittava suhteessa merkitsevän maksatoksisuuden mahdollisiin riskeihin. Tällaisilla potilailla on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.8).

Maksaentsyymiarvojen seuranta on suositeltavaa myös siinä tapauksessa, että potilas käyttää jotakin muuta lääkevalmistetta, jonka käyttöön voi liittyä maksatoksisuutta.

#### *Maksaan liittyvät tapahtumat*

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuja maksan vajaatoiminnan tapauksia esiintyi myös potilailla, joilla ei ollut entuudestaan maksasairautta tai muita tunnistettavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.8). Maksaentsyymiarvojen seuranta tulee harkita kaikille potilaille, riippumatta siitä onko heillä entuudestaan maksan vajaatoimintaa tai muita riskitekijöitä.

#### *Potilaat, joilla on sekä HIV että hepatiitti B tai C -infektio (HBV tai HCV)*

vaikkeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja hän saa CART-hoitoa.

Lääkärien tulee tutustua ajankohtaisiin hoitosuosituksiin, joissa käsitellään HIV-infektion optimaalista hoitoa potilailla, joilla on myös HBV-infektio.

Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä B- tai C-hepatiittiin, ks. myös näiden lääkevalmisteiden asiaankuuluvat valmisteyhteenvetot.

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon turvallisuutta ja tehokkuutta kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynamiikkatutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili tehoavat myös hepatiitti B -virukseen, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitossa HIV-infektion hoitoon. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon lopettamiseen HIV-positiivisilla potilailla, joilla on myös HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. HIV-positiivisia potilaita, joilla on myös HBV-infektio ja jotka lopettavat Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään neljän kuukauden ajan Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon lopettamisen jälkeen. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

#### Psykkiset oireet

Efavirensihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu psykeen kohdistuneita haittavaikutuksia. Vakavien psykkisten haittojen riski on nähtävästi tavallista suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyken häiriöitä. Etenkin vaikea masennus on yleisempää potilailla, joilla on anamneesissa masennusta. Myös lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vaikeaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloja ja psykoosin kaltaista käytöstä. Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos heille kehittyy esimerkiksi vaikea masennus, itsemurha-ajatuksia tai psykoosi. Tällöin lääkärin tulee arvioida, ovatko oireet mahdollisesti yhteydessä efavirensin käyttöön, ja selvittää tarvittaessa, ovatko hoidon jatkamiseen liittyvät riskit suuremmat kuin hoidosta saatavat hyödyt (ks. kohta 4.8).

#### Hermosto-oireet

Potilailla, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa efavirensia 600 mg annoksena, ilmoitettiin usein esimerkiksi huimauksen, unettomuuden, unisuuden, keskittymisvaikeuksien ja poikkeavien unien kaltaisia haittavaikutuksia. Huimausta havaittiin myös emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Emtrisitabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Efavirensiin liittyvät hermosto-oireet alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja lieviytyvät yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen. Potilaille tulee kertoa, että jos näitä yleisiä oireita ilmenee, ne todennäköisesti helpottuvat, kun hoitoa jatketaan. Ne eivät myöskään ennakoiviksi harvinaisempien psykkisten oireiden kehittymistä.

## Kouristuskohtaukset

Efavirensihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu kouristuskohtauksia, yleensä henkilöillä, joilla on ollut anamneesissa kouristuskohtauksia. Jos potilas käyttää samanaikaisesti lähinnä maksan kautta metaboloituvia epilepsialääkkeitä kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia, plasman lääkepitoisuuksien säännöllinen seuranta voi olla tarpeen. Eräässä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että karbamatsepiinin ja efavirensin samanaikainen käyttö pienensi plasman karbamatsepiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on aina noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

## Munuaisten vajaatoiminta

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annoksia on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttöä tulee välttää, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten aineiden kanssa (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri, interleukiini-2) on välttämätöntä, munuaistoimintaa on seurattava viikoittain (ks. kohta 4.5).

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on munuaisten toimintahäiriön riskitekijä. Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annostellaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

Tenofoviiridisoproksiilin kliinisen käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikkenemistä, kreatiniiniarvon suurenemista, hypofosfatemiaa ja proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (myös Fanconin oireyhtymää) (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa selvittää kaikkien potilaiden kreatiniinin poistuma ennen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa sekä seurata munuaistoimintaa (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaattiarvot) 2–4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidosta ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole munuaisten toiminnan riskitekijää. Jos potilaalla on anamneesissa munuaisten toimintahäiriö tai hänellä on munuaisten toimintahäiriön riski, munuaistoiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa saavan potilaan seerumin fosfaattipitoisuus on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma pienenee tasolle < 50 ml/min, munuaistoiminta on arvioitava uudelleen viikon kuluessa. Samalla on mitattava veren glukoosipitoisuus, veren kaliumarvot ja virtsan glukoosipitoisuus (ks. kohta 4.8, proksimaalisten munuaistubulusten vaurio). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on yhdistelmävalmiste, jonka eri aineiden annosteluväliä ei voida muuttaa. Näin ollen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoito tulee lopettaa, jos potilaan kreatiniinin poistuman todetaan vahvistetusti olevan < 50 ml/min tai seerumin fosfaattipitoisuudet pienenevät tasolle < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaistoiminnan häiriön jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä. Jos jonkin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen vaikuttavan aineen käyttö pitää lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina.

## Luuvaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilia verrattiin stavudiiniin 144 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa kumpaakin lääkettä käytettiin yhdessä lamivudiinin ja efavirensin kanssa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä. Molemmissa hoitoryhmissä havaittiin vähäistä lonkan ja selkärangan luuntiheyden pienenemistä. Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä todettiin 144 viikon aikana merkitsevästi voimakkaampaa selkärangan luuntiheyden pienenemistä ja suurempia luun merkkiainearvojen muutoksia lähtötasoon nähden kuin vertailuryhmässä. Lonkan luuntiheys pieneni tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkitsevästi enemmän 96 hoitoviikkoon saakka. 144 viikon hoitojaksolla ei kuitenkaan havaittu murtumariskin suurenemista eikä saatu näyttöä kliinisesti merkitsevistä luun poikkeavuuksista.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Osteoporoosia sairastavien potilaiden kohdalla, joilla on korkea murtumariski, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

Luun poikkeavuudet (myötävaikuttavat harvoin murtumiin) liittyvät mahdollisesti proksimaalisten munuaistubulusten vaurioon (ks. kohta 4.8). Jos luun poikkeavuuksia epäillään, on konsultoitava sopivia asiantuntijoita.

### Ihoreaktiot

Kun efavirensi/emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiil-hoidon vaikuttavia aineita on käytetty erikseen, niiden käytön yhteydessä on ilmoitettu lievää tai keskivaikeaa ihottumaa. Efavirensiin liittyvä ihottuma lievittyy yleensä, kun hoitoa jatketaan. Sopivat antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit saattavat parantaa hoidon siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Erythema multiformen ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli yhteensä noin 0,1 %. Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoito tulee lopettaa, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkulamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomuutoksia tai kuumetta. Efavirensin käytöstä on vain rajallisesti kokemusta potilailla, jotka olivat lopettaneet muiden NNRTI-luokan retroviruslääkkeiden käytön. Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on ollut hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) heidän otettuaan NNRTI-läkettä.

### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

### Mitokondriotoiminnan häiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion



tarttumisen estämiseksi.

### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeasti immuunipuutteisille HIV-positiivisille potilaille voi CART-hoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen mikrobien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai johtaa oireiden pahenemiseen. Nämä reaktiot kehittyvät tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Esimerkkejä ovat esimerkiksi sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata, ja niiden hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

### Osteonekroosi

Osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja/tai jotka ovat altistuneet pitkäaikaisesti CART-hoidolle. Osteonekroosin katsotaan kuitenkin olevan etiologialtaan monitekijäinen, ja sen kehittymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio ja suuri painoindeksi. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä nivelsärkyä tai -kipua, niveljäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

### Potilaat, joilla on tiettyjä HIV-1-viruksen mutaatioita

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttöä tulee välttää, jos potilaalla on HIV-1-virus, jossa on K65R-, M184V/I- tai K103N-mutaatio (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

### Iäkkäät

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla maksan tai munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteella (ks. kohta 4.2).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisältää efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä lääkkeitä erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksia näillä lääkkeillä on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirentsiä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiini johdoksia kuten lamivudiinia, joten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirentsi on CYP3A4-, CYP2B6- ja UGT1A1-induktori *in vivo*. Jos aineita, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, käytetään samanaikaisesti efavirentsin kanssa, niiden pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä. Efavirentsi saattaa olla CYP2C19- ja CYP2C9-induktori; myös estymistä on

kuitenkin havaittu *in vitro* eikä näiden entsyymien substraattien kanssa tapahtuvan samanaikaisen käytön nettovaikutus ole selvillä (ks. kohta 5.2).

Efavirensialtistus voi suurentua, jos sen kanssa käytetään CYP3A4- tai CYP2B6-entsyymien toimintaa estäviä lääkevalmisteita (esimerkiksi ritonaviiria) tai elintarvikkeita (esimerkiksi greippimehua). Näitä entsyymejä indusoivat aineet tai rohdosvalmisteet (esimerkiksi neidonhiuspuu-uutteet ja mäkikuisma), voivat aiheuttaa efavirensin plasmapitoisuuden pienentymistä. Mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neidonhiuspuu-uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

*In vitro* tutkimuksissa ja kliinisissä farmakokineettisissä yhteisvaikutustutkimuksissa on osoitettu, että emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin potentiaali aiheuttaa CYP-välitteisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa on vähäinen.

#### Yhteisvaikutus kannabinoideiden kanssa

Efavirensi ei sitoudu kannabinoideiden reseptoreihin. Virtsan kannabinoideiden testeissä on ilmoitettu vääriä positiivisia tuloksia joissakin seulontatesteissä ei-infektioituneilla henkilöillä ja HIV-positiivisilla potilailla, jotka saivat efavirensiä. Tällaisissa tapauksissa testitulokset suositellaan varmistamaan tarkemmalla menetelmällä, kuten kaasukromatografialla/massaspektrometrialla.

#### Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Efavirensi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatsolaamin, pimotsidin, bepridiilin eikä torajyväalkaloidien (kuten ergotamiinin, dihydroergotamiinin, ergonoviinin tai metyyliergonoviinin) kanssa, sillä näiden lääkkeiden metaboliain estyminen voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeä uhkaavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3).

#### *Vorikonatsoli*

Tavanomaisten efavirensi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Efavirensi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Efavirensi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

#### *Mäkikuisma (Hypericum perforatum)*

Efavirensi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista. Mäkikuisman samanaikainen käyttö voi pienentää plasman efavirensipitoisuuksia, sillä mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä ja/tai sen kuljettajaproteiineja. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja potilaan virusmäärät ja mahdollisuuksien mukaan myös efavirensipitoisuudet on tarkistettava. Efavirensipitoisuudet voivat suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Mäkikuisman indusoiva vaikutus voi kestää ainakin 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

#### *Atatsanaviiri/ritonaviiri*

Samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon kanssa käytettävän atatsanaviirin/ritonaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Näin ollen atatsanaviirin/ritonaviirin ja Efavirensi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).

#### *Didanosiini*

Efavirensi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja didanosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

### *Sofosbuviri/velpatasviiri*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja sofosbuviriin/velpatasviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

### *Munuaisten kautta eliminoituvat lääkevalmisteet*

Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri eliminoituvat lähinnä munuaisteitse, joten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja munuaistoimintaa heikentävien tai tubulusten kautta tapahtuvasta aktiivisesta erityksestä kilpailevien lääkevalmisteiden (kuten sidofoviiriin) käyttö voi suurentaa emtrisitabiiniin, tenofoviiriin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttöä tulee välttää, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Tällaisia ovat esimerkiksi aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri ja interleukiini-2 (ks. kohta 4.4).

### Muut yhteisvaikutukset

Taulukossa 1 esitetään efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset proteaasineestäjien, retroviruslääkkeiden (muut kuin proteaasineestäjät) ja muiden ei-retroviruslääkkeiden kanssa. (Taulukoissa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta.) Jos 90 % luottamusväli ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

### **Taulukko 1: Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusväli, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>HIV-viruslääkkeet</b>		
<b>Proteaasineestäjät</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (300 mg x 1 / 100 mg x 1 / 245 mg x 1)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42–↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50–↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46–↑ 10) Atatsanaviiriin/ritonaviiriin samanaikainen käyttö tenofoviiriin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviiriin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.	Atatsanaviiriin/ritonaviiriin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.

Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 100 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔* (↓ 9 %–↑ 10 %) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8–↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31–↓ 51)	
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 200 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔*/** (↓ 10 %–↑ 26 %) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 %–↑ 26 %) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16–↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöön annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C <sub>min</sub> - arvojen pieneneminen saattaa hei- kentää atatsanaviirin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin. Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritona- viirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.	
Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2* / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)  *suositeltua pienemmät annokset; samantapaisia löydöksiä odotetaan suositelluilla annoksilla.	Darunaviiri: AUC: ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % C <sub>min</sub> : ↑ 17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-estyminen)	Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmisteen käyttö yhdessä 800/100 mg darunaviirin/ritonaviirin kanssa kerran päivässä saattaa johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C <sub>min</sub> -arvoon. Jos Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmistetta pitää käyttää yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, on käytettävä hoitoa, jossa annetaan 600/100 mg darunaviiriä/ritonaviiriä kaksi kertaa päivässä.
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri- disoproksiili (300 mg x 2* / 100 mg x 2 / 245 mg x 1)  *suositeltua pienempi annos	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Darunaviiriä/ritonaviiriä kaksi kertaa päivässä. Darunaviiria/ritonaviiria tulee käyttää varoen yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmisteen kanssa. Ks. kohta ritonaviiri alla. Munuaistoiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen, etenkin potilailla, joilla on systeeminen sairaus tai munuaistauti sekä munuaistoksia aineita käyttävillä potilailla.
Darunaviiri/ritonaviiri/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eri eliminaatioreittien vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/ efavirentsi (700 mg x 2 / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmistetta ja fosamprenaviiriä/ritonaviiriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Ks. kohta ritonaviiri alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/ emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<p>Indinaviiri/efavirensi (800 mg aina 8 h välein / 200 mg x 1)</p>	<p>Efavirensi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Indinaviiri: AUC: ↓ 31 % (↓ 8–↓ 47) C<sub>min</sub>: ↓ 40 % Indinaviirialtistuksen havaittiin pienenevän vastaavasti, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina aina 8 h välein ja efavirensia samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1. (CYP3A4-induktio) Efavirensin käyttö yhdessä pienannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasimestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta alla.</p>	<p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja indinaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Havaittujen farmakokineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan sekä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen sisältämää efavirensia että indinaviiria sisältävää hoitoa.</p>
<p>Indinaviiri/emtrisitabiini (800 mg aina 8 h välein / 200 mg x 1)</p>	<p>Indinaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Indinaviiri/tenofoviiridisoproksiili (800 mg aina 8 h välein / 245 mg x 1)</p>	<p>Indinaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (400 mg x 2 / 100 mg x 2 / 245 mg x 1)</p>	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25–↑ 38) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 51 % (↑ 37–↑ 66) Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p>	<p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>

Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirensi	Lopinaviirialtistus pieni huomattavasti, jolloin lopinaviirin/ritonaviirin annostusta oli muutettava. Kun lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) käytettiin 533 mg/133 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa yhdessä efavirensin ja kahden NRTI-lääkkeen kanssa, saavutetut plasman lopinaviiripitoisuudet olivat samankaltaisia kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) annoksina 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirensia (historialliset tiedot).	
Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit/efavirensi (400/100 mg x 2 / 600 mg x 1)  (500/125 mg x 2 / 600 mg x 1)	Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 %  Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirensia. Lopinaviirin/ritonaviirin annostusta on muutettava, kun sitä annetaan efavirensin kanssa. Efavirensin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasineestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	
Lopinaviiri/ritonaviiri/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/efavirensi (500 x 2 / 600 x 1)	Ritonaviiri: AUC aamuisin: ↑ 18 % (↑ 6–↑ 33) AUC iltaisin: ↔ C <sub>max</sub> aamuisin: ↑ 24 % (↑ 12–↑ 38) C <sub>max</sub> iltaisin: ↔ C <sub>min</sub> aamuisin: ↑ 42 % (↑ 9–↑ 86) C <sub>min</sub> iltaisin: ↑ 24 % (↑ 3–↑ 50) Efavirensi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10–↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 4–↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25 % (↑ 7–↑ 46) (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen) Kun efavirensia käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg x 2 tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (potilailla esiintyi esimerkiksi huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.) Efavirensin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.	Ritonaviirin (600 mg) ja Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta käytetään pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, efavirensin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen on otettava huomioon. Syynä on mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus.
Ritonaviiri/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirensin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasineestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja sakinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos-

Sakinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili	Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiilia käytettiin samanaikaisesti ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin kanssa.	suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Sakinaviirin/ritonaviirin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasimestäjänsä yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa ei suositella.
Sakinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>CCR5-antagonisti</b>		
Maraviroki/efavirensi (100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Maraviroki: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45 % (↓ 38–↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37–↓ 62) Efavirensipitoisuuksia ei ole mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	Ks. maravirokivalmisteen valmisteyhteenveto.
Maraviroki/tenofoviiridisoproksiili (300 mg x 2 / 245 mg x 1)	Maraviroki: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiripitoisuuksia ei ole mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	
Maraviroki/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Integraasientsyymimestäjä</b>		
Raltegraviiri/efavirensi (400 mg kerta-annos / -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C <sub>12h</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ja raltegraviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Raltegraviiri/tenofoviiridisoproksiili (400 mg x 2 / -)	Raltegraviiri: AUC: ↑ 49 % C <sub>12h</sub> : ↑ 3 % C <sub>max</sub> : ↑ 64 % (yhteisvaikutusmekanismi ei tiedossa) Tenofoviiri: AUC: ↓ 10 % C <sub>12h</sub> : ↓ 13 % C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	
Raltegraviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>NRTI- ja NNRTI-lääkkeet</b>		
NRTI-lääkkeet/efavirensi	Efavirensilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden NRTI-lääkkeiden kuin lamivudiinin, tsidovudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kanssa. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä todennäköisesti esiinny, sillä NRTI-lääkkeet eliminoituvat eri reittiä kuin efavirensi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metabolia-entsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Lamivudiinin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen sisältämän emtrisitabiinin samankaltaisuudesta johtuen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen käytöstä ei ole ollut hyötyä tehon ja turvallisuuden kannalta, joten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosiiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilikäyttö samanaikaisesti didanosiiinin kanssa suurentaa systeemistä didanosiiinialtistusta 40–60 %. Tämä voi suurentaa didanosiiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia. Tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiiinin (400 mg/vrk) kanssa pienensi CD4-soluarvoja merkitsevästi. Syynä voi olla solunsisäinen yhteisvaikutus, joka suurentaa fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiiinin määrää. Kun tenofoviiridisoproksiilihoidon yhteydessä on käytetty pienempää didanosiiiniannosta (250 mg), hoidon virologisten epäonnistumisprosenttien on ilmoitettu suurentuneen useita tutkittuja yhdistelmiä käytettäessä.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Didanosiiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Didanosiiini/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein / 600 mg x 1)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A-induktio - vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.	Bosepreviirin pohjapitoisuudet plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen aineosan kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin pohjapitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.



<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24) Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14–↑ 67) GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48) Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143)</p>	<p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän plasman velpatasviiripitoisuuksia. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Sofosbuviiri (400 mg x 1) + efavirensi/emtricitabiini/tenofoviiri- disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10) GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16) Efavirensi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtricitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Efavirens/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmistetta ja sofosbuviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.</p>
<p>Telapreviiri/efavirensi (1 125 mg aina 8 h välein / 600 mg x 1)</p>	<p>Telapreviiri (suhteutettu annokseen 750 mg aina 8 h välein): AUC: ↓ 18 % (↓ 8–↓ 27) C<sub>max</sub>: ↓ 14 % (↓ 3–↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 25 % (↓ 14–↓ 34) Efavirensi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10–↓ 26) C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 15–↓ 32) C<sub>min</sub>: ↓ 10 % (↑ 1–↓ 19) (CYP3A-induktio efavirensilla)</p>	<p>Jos Efavirens/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmistetta ja telapreviiria käytetään samanaikaisesti, telapreviirin annoksen tulee olla 1 125 mg aina 8 h välein.</p>
<p>Simepreviiri/efavirensi (150 mg x 1 / 600 mg x 1)</p>	<p>Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67–↓ 74) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 46–↓ 56) C<sub>min</sub>: ↓ 91 % (↓ 88–↓ 92) Efavirensi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa. (CYP3A4-induktio)</p>	<p>Simepreviirin samanaikainen käyttö efavirensin, Efavirens/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmisteen aineosan kanssa, johti merkittävästi vähentyneisiin plasman simepreviiripitoisuuksiin johtuen efavirensin CYP3A- induktiosta, mikä voi johtaa simepreviirin terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen.</p>
<p>Simepreviiri/emtricitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä simepreviiri ja emtricitabiini eliminoiduvat eri reittejä.</p>	<p>Simepreviirin samanaikaista käyttöä Efavirens/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmisteen kanssa ei suositella.</p>
<p>Simepreviiri/tenofoviiridisoproksiili (150 mg x 1 / 245 mg x 1)</p>	<p>Simepreviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.</p>	
<p><b>Antibiootit</b></p>		

Klaritromysiini/efavirensi (500 mg x 2 / 400 mg x 1)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30–↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15–↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksi- metaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18–↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32–↑ 69) Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3–↑ 19) (CYP3A4-induktio) 46 prosentille HIV-negatiivisista vapaaehtoisista, jotka saivat efavirensia ja klaritromysiiniä, kehittyi ihottumaa.	Plasman klaritromysiini- pitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta. Klaritromysiinin sijasta voidaan harkita muita vaihtoehtoja (esim. atsitromysiiniä). Muiden makrolidiantibioottien, esimerkiksi erytromysiinin, käyttöä yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmisteen kanssa ei ole tutkittu.
Klaritromysiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Klaritromysiini/tenofoviiri- disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifabutiini/efavirensi (300 mg x 1 / 600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28–↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15–↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31–↓ 56) Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24–↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50 %, jos potilas käyttää samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmistetta. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista tulee harkita, jos rifabutiinia otetaan 2–3 kertaa viikossa yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmisteen kanssa. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).
Rifabutiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifabutiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifampisiini/efavirensi (600 mg x 1 / 600 mg x 1)	Efavirensi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15–↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11–↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15–↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos Efavirenz/Emtricitabine/Teno- fovir disoproxil Krka - valmistetta käytetään rifampisiinin kanssa potilailla, jotka painavat 50 kg tai enemmän, suurentamalla efavirensiannosta 200 mg/vrk (annos yhteensä 800 mg/vrk) saatetaan saavuttaa samanlainen altistus kuin
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg x 1 / 245 mg x 1)	Rifampisiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	käytettäessä 600 mg/vrk efavirensiannoksia ilman rifampisiinia. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiinin annostusta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa.
<b>Sienilääkkeet</b>		
Itrakonatsoli/efavirensi (200 mg x 2 / 600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21–↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20–↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27–↓ 58) (ittrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-ittrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14–↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12–↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18–↓ 60) Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Koska ittrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa käytettäessä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa, tulee jonkin muun sienilääkkeen käyttöä harkita.
Itrakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Itrakonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/efavirensi (- / 400 mg x 1)	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G-induktio)	Posakonatsolin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos hyöty potilaalle on suurempi kuin riski.
Posakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/efavirensi (200 mg x 2 / 400 mg x 1)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % Efavirensi: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % (oksidatiivisen metabolian kilpaileva estyminen) Tavanomaisten efavirensi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.
Vorikonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Malaria lääkkeet</b>		

Artemeetteri/lumefantriini/efavirensi (20/120 mg tabletti, 6 neljän tabletin annosta, kukin 3 päivän aikana/600 mg x 1)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % Dihydroartemisiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Efavirensi: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Koska artemeetterin, dihydroartemisiiniin tai lumefantriinin alentuneet pitoisuudet voivat johtaa malarialääkkeiden tehon heikkenemiseen, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - ja artemeetteri- / lumefantriinitabletteja samanaikaisesti.
Artemeetteri/lumefantriini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Artemeetteri/lumefantriini/tenofoviirisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirensi (250/100 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Atovakvoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62–↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20–↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7–↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakvonin/proguaniilin samanaikaista käyttöä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmisteen kanssa pitää välttää aina kun mahdollista.
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/tenofoviirisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Karbamatsepiini/efavirensi (400 mg x 1 / 600 mg x 1)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20–↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15–↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24–↓ 44) Efavirensi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32–↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15–↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41–↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio, efavirensipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Efavirensin ja karbamatsepiinin samanaikaista käyttöä, kun jompaa-kumpaa lääkettä käytetään suurempina annoksina, ei ole tutkittu.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmisteen ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia. Jonkin muun epilepsialääkkeen käyttöä tulee harkita. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Karbamatsepiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Karbamatsepiini/tenofoviirisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialääkkeet	Yhteisvaikutuksia efavirensin, emtrisitabiinin tai tenofoviirisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Efavirensi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmistetta käytetään samanaikaisesti jonkin CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialääkkeen kanssa, epilepsialääkkeen pitoisuudet potilaan elimistössä tulee määrittää säännöllisesti.

Valproiinihappo/efavirensi (250 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitsevää vaikutusta efavirensin farmakokinetiikkaan. Rajallisten tietojen perusteella ei kliinisesti merkitsevää vaikutusta valproiinihapon farmakokinetiikkaan.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmistetta ja valproiinihappoa voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Potilaita tulee seurata kouristuskohtausten hallitsemiseksi.
Valproiinihappo/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Valproiinihappo/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/efavirensi Gabapentiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoidutvat ainoastaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile efavirensin kanssa samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmistetta ja vigabatriinia tai gabapentiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Vigabatriini/emtrisitabiini Gabapentiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/tenofoviiridisoproksiili Gabapentiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
Varfariini/efavirensi Asenokumaroli/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirensi saattaa suurentaa tai pienentää varfariinin tai asenokumarolin pitoisuuksia plasmassa ja sen tehoa.	Jos varfariinia käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmisteen kanssa, varfariinin tai asenokumarolin annosta tulee ehkä muuttaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
<b>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)</b>		
Sertraliini/efavirensi (50 mg x 1 / 600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27–↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15–↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31–↓ 58) Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6–↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Jos sertraliinia käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmisteen kanssa, sertraliiniannosta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella.
Sertraliini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sertraliini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/efavirensi (20 mg x 1 / 600 mg x 1)	Paroksetiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmistetta ja paroksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Paroksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili on hyvin samankaltainen kuin paroksetiinin (molemmat ovat voimakkaita CYP2D6-estäjiä), joten on todennäköistä, että efavirensilla ei ole yhteisvaikutuksia myöskään fluoksetiinin kanssa.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - valmistetta ja fluoksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.

Fluoksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä</b>		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (depot- muodossa) / 600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48–↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21–↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20–↑ 80) (CYP2B6-induktio)	Bupropioniannostusta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella mutta bupropionin suositeltua suurinta sallittua annosta ei saa ylittää. Efavirentsin kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Bupropioni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Bupropioni/tenofoviiridisoproksiil	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN LÄÄKKEET</b>		
<b>Kalsiuminestäjät</b>		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1 / 600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55–↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50–↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44–↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59–↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57–↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44–↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7–↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5–↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6–↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitseväenä.	Jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa, diltiatseemiannosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto).
Diltiatseemi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Diltiatseemi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään yhdessä jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Jos kalsiuminestäjää käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa, kalsiuminestäjän annosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
<b>RASVA-ARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET</b>		
<b>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</b>		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1 / 600 mg x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34–↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1–↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13–↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0–↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0–↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9–↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21–↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2–↓ 26)	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa (ks. kyseisen atorvastatiinin valmisteyhteenveto).
Atorvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Atorvastatiini/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/efavirensi (40 mg x 1 / 600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26–↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59–↑ 12)	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Pravastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa (ks. kyseisen pravastatiinin valmisteyhteenvedo).
Pravastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/efavirensi (40 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62–↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63–↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39–↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32–↓ 58) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52–↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55–↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirensin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirensin AUC- eikä C <sub>max</sub> -arvoihin.	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa (ks. kyseisen simvastatiinin valmisteyhteenvedo).
Simvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/tenofoviiridisoproksiil	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini erittyy pääosin muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten yhteisvaikutukset efavirensin kanssa eivät ole todennäköisiä.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ja rosuvastatiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Rosuvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Suun kautta: Etinyyliestradioli+norgestimaatti/ efavirensi (0,035 mg+0,25 mg x 1 / 600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14–↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62–↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39–↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79–↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79–↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77–↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80–↓ 90) (metabolian induktio) Efavirensi: ei kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).



Etinyyliestradioli/tenofoviiri-disoproksiili (- / 245 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pistos: Depomedroksiprogesteroniasetaatti (DMPA)/efavirensi (150 mg IM kerta-annos DMPA)	3 kuukauden yhteisvaikutustutkimuksessa ei MPA:n farmakokineettisissä parametreissa havaittu merkitseviä eroja verrattaessa efavirensia sisältävää retroviruslääkitystä saavia potilaita sellaisiin potilaisiin, joilla ei ole retroviruslääkitystä. Toiset tutkijat päätyivät samantapaisiin tuloksiin, vaikkakin toisessa tutkimuksessa plasman MPA-pitoisuuksissa ilmeni suurempia eroja. Molemmista tutkimuksissa efavirensia ja DMPA:ta saavilla potilailla plasman progesteronipitoisuus pysyi alhaisena ovulaation suppressiosta johtuen.	Saatavilla olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
DMPA/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
DMPA/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Implantaatti: Etonogestreeli/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Etonogestreelin heikentynyttä altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on satunnaisesti ilmoitettu etonogestreeliehkäisyn pettämisestä potilailla, jotka käyttävät efavirensia.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etonogestreeli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Etonogestreeli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET</b>		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressiiviset lääkeaineet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressiivisen lääkeaineen altistusta ↓ saattaa esiintyä (CYP3A4-induktio). Kyseisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden ei odoteta vaikuttavan efavirensialtistukseen.	Immunosuppressiivisen lääkeaineen annosten muuttaminen saattaa olla tarpeellista. Immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin kahden viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet) on suositeltavaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.
Takrolimuusi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (0,1 mg/kg x 1 / 200 mg / 245 mg x 1)	Takrolimuusi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔  Tenofoviiridisoproksiili: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	
<b>OPIOIDIT</b>		

Metadoni/efavirentsi (35–100 mg x 1 / 600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33–↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25–↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisilla suonensisäisten huumeiden käyttäjillä tehdyssä tutkimuksessa efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö pienensi plasman metadoni-pitoisuuksia ja johti opiaattien vieroitusoireiden kehittymiseen. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden lievittämiseksi.	Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti metadonia ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta, tulee seurata vieroitusoireiden varalta, ja heidän metadoniannostaan tulee suurentaa tarpeen mukaan vieroitusoireiden lievittämiseksi.
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili (40-110 mg x 1/245 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Buprenorfiinialtistuksen pienentymisestä huolimatta potilailla ei esiintynyt vieroitusoireita. Buprenorfiinin annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa käytettäessä sitä samanaikaisesti
Buprenorfiini/naloksoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa.
Buprenorfiini/naloksoni/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

#### Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun efavirentsiä käytettiin yhdessä atsitromysiinin, setiritsiinin, fosamprenaviirin/ritonaviirin, loratsepaamin, nelfinaviirin, tsidovudiinin, alumiini- tai magnesiumhydroksidia sisältävien antasidien, famotidiinin tai flukonatsolin kanssa. Efavirentsin mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden atsolisienilääkkeiden kuten ketokonatsolin kanssa ei ole tutkittu.

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun emtrisitabiinia käytettiin yhdessä stavudiinin, tsidovudiinin ja famsikloviirin kanssa. Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiilia käytettiin yhdessä emtrisitabiinin, nelfinaviirin ja ribaviriinin kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. alla ja kohta 5.3)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa käyttävien naisten on vältettävä raskaaksi tulemista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee tehdä raskaustesti ennen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aloittamista.

##### Ehkäisy miehille ja naisille

Muiden ehkäisy menetelmien (kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, ks. kohta 4.5) lisäksi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana on aina

käytettävä jotakin estemenetelmää. Efavirensin puoliintumisaika on pitkä, joten on suositeltavaa käyttää riittävää ehkäisyä 12 viikon ajan Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon päättymisen jälkeen.

## Raskaus

### *Efavirensi*

Seitsemän retrospektiivistä raporttia löydöksistä on ollut yhtäpitäviä hermostoputken poikkeavuuden kanssa, mukaan lukien meningomyelosee. Kaikissa näissä tapauksissa äidit altistuivat efavirensiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (pois lukien efavirensiä kiinteänä kombinaationa sisältävät tablettivalmisteet). Lisäksi kiinteänä kombinaationa efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältävillä tableteilla on raportoitu kaksi tapausta (yksi prospektiivinen ja yksi retrospektiivinen), joihin liittyi hermostoputken poikkeavuuden kanssa yhtäpitäviä tapahtumia. Näiden tapausten syy-yhteyttä efavirensin käyttöön ei ole osoitettu ja niiden syytekijä on tuntematon. Koska hermostoputken poikkeavuus syntyy sikiönkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (aikana jolloin hermostoputki sulkeutuu), tämä mahdollinen riski koskisi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana efavirensille altistuneita naisia.

Heinäkuuhun 2013 mennessä retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) oli tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirensiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (766 elävänä syntynyttä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden synnyntäisten poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyypiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirensiä sisältämättömille hoidoille altistuneilla lapsilla sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5-1 tapausta 1 000:tta elävänä syntynyttä kohden.

Epämuodostumia on havaittu efavirensilla hoidettujen apinoiden sikiöillä (ks. kohta 5.3).

### *Emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili*

Kohtalaisen laajat tiedot (300-1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoitoa.

## Imetys

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n lapseen tarttumisen välttämiseksi.

## Hedelmällisyys

Tietoja Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu efavirensin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältäneen hoidon aikana on kuitenkin ilmoitettu huimausta. Efavirensi voi myös heikentää keskittymiskykyä ja/tai aiheuttaa uneliaisuutta. Potilaita on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaarallisia toimia kuten ajamista ja koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy näitä oireita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää on tutkittu 460 potilaalla joko kiinteänä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmätablettina (tutkimus AI266073) tai yksittäistä vaikuttavaa ainetta sisältävinä lääkevalmisteina (tutkimus GS-01-934). Haittavaikutukset olivat yleensä yhdenmukaisia edellisissä yksittäisten vaikuttavien aineiden tutkimuksissa havaittujen kanssa. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joiden katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon, olivat enintään 48 viikon ajan hoidetuilla potilailla tutkimuksessa AI266073 psyykkiset häiriöt (16 %), hermoston (13 %) ja ruoansulatuselimistön häiriöt (7 %).

Vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea, neuropsykiatrisia haittavaikutuksia (mukaan lukien vaikea masennus, itsemurha, psykoosin kaltainen käyttäytyminen, kouristuskohtaukset), vaikeita maksatapahtumia, haimatulehdusta ja (jopa kuolemaan johtanutta) maitohappoasidoosia on raportoitu.

Harvoin on myös raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luun poikkeavuuksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon lopettamiseen HIV-positiivisilla potilailla, joilla on myös HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen (ks. kohta 4.4).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen antaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, joita efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiililla ja kullakin efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon vaikuttavista aineista on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen, kun niitä on käytetty erikseen osana retroviruslääkitysten yhdistelmähoitoa. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän, yleisyyden ja efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden), josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat, mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyyden on jaettu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) tai harvinaisiin ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ).

*Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon käyttöön liitetyt haittavaikutukset*  
Tutkimuksessa AI266073 (yli 48 viikkoa; n = 203) raportoidut, hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset, joiden katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon, joita ei ole liitetty johonkin efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon vaikuttavista aineista, sisältävät:

Yleiset:

- ruokahaluttomuus

Melko harvinaiset:

- suun kuivuminen
- puheen sekavuus
- ruokahalun voimistuminen
- libidon heikkeneminen
- lihaskipu

**Taulukko 2: Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili-hoidon käyttöön liitetyt haittavaikutukset lueteltuina efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili-hoidon vaikuttavan aineen (niiden vaikuttavien aineiden) mukaan, josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat.**

	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviirisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>			
Yleiset		neutropenia	
Melko harvinaiset		anemia <sup>1</sup>	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>			
Yleiset		allergiset reaktiot	
Melko harvinaiset	yliherkkyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>			
Hyvin yleiset			hypofosfatemia <sup>2</sup>
Yleiset	hypertriglyseridemia <sup>3</sup>	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset	hyperkolesterolemia <sup>3</sup>		hypokalemia <sup>2</sup>
Harvinaiset			maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>			
Yleiset	masennus (vaikeaa 1,6 %:lla) <sup>3</sup> , ahdistuneisuus <sup>3</sup> , poikkeavat unet <sup>3</sup> , unettomuus <sup>3</sup>	poikkeavat unet, unettomuus	
Melko harvinaiset	itsemurhayritykset <sup>3</sup> , itsemurha-ajatukset <sup>3</sup> , psykoosi <sup>3</sup> , mania <sup>3</sup> , vainoharhat <sup>3</sup> , aistiharhat <sup>3</sup> , euforia <sup>3</sup> , tunnelabiilius <sup>3</sup> , sekavuustilat <sup>3</sup> , aggressio <sup>3</sup>		
Harvinaiset	itsemurhat <sup>3,4</sup> , harhaluulot <sup>3,4</sup> , neuroosi <sup>3,4</sup>		
<i>Hermosto:</i>			
Hyvin yleiset		päänsärky	huimaus
Yleiset	pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt <sup>3</sup> , unisuus (2,0 %) <sup>3</sup> , päänsärky (5,7 %) <sup>3</sup> , tarkkaavuushäiriöt (3,6 %) <sup>3</sup> , huimaus (8,5 %) <sup>3</sup>	huimaus	päänsärky
Melko harvinaiset	kouristukset <sup>3</sup> , amnesia <sup>3</sup> , ajattelun poikkeavuudet <sup>3</sup> , ataksia <sup>3</sup> , koordinaatiohäiriöt <sup>3</sup> , agitaatio <sup>3</sup> , vapina		
<i>Silmät:</i>			
Melko harvinaiset	näön hämärtyminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>			
Melko harvinaiset	tinnitus, kierto huimaus		
<i>Verisuonisto:</i>			
Melko harvinaiset	punastuminen		

	<b>Efavirensi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviirisoprosiili</b>
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>			
Hyvin yleiset		ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	amylaasiarvojen suureneminen, myös haiman amylaasiarvojen suureneminen, seerumin lipaasiarvojen suureneminen, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset	haimatulehdus		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>			
Yleiset	ASAT-arvon suurentuminen, ALAT-arvon suurentuminen, gammaglutamyylitransferraasi (GGT) -arvon suurentuminen	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	transaminaasiarvojen suureneminen
Melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus		
Harvinaiset	maksan vajaatoiminta <sup>3,4</sup>		maksan steatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>			
Hyvin yleiset	ihottuma (keskivaikeavaikea, 11,6 %, kaikki vaikeusasteet, 18 %) <sup>3</sup>		ihottuma
Yleiset	kutina	vesirakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) <sup>1</sup>	
Melko harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme <sup>3</sup> , vaikea ihottuma (< 1 %)	angioedeema <sup>4</sup>	
Harvinaiset	allerginen valoihottuma		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>			
Hyvin yleiset		suurentuneet kreatiiniakinaasiarvot	
Melko harvinaiset			rabdomyolyyysi <sup>2</sup> , lihasheikkous <sup>2</sup>
Harvinaiset			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>2,4</sup> , myopatia <sup>2</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>			
Melko harvinaiset			kreatiniiniarvojen suureneminen, valkuaisvirtsaisuus, proksimaalisten munuaistubulusten vaurio (mm. Fanconin oireyhtymä)

	<b>Efavirentsi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviirisoprosiili</b>
Harvinaiset			munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti munuaistubulusten nekroosi, munuaistulehdus (mm. akuutti interstitiaalinen nefriitti) <sup>4</sup> , munuaisperäinen diabetes insipidus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>			
Melko harvinaiset	gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>			
Hyvin yleiset			voimattomuus
Yleiset	väsymys	kipu, voimattomuus	

<sup>1</sup> Pediatriisilla potilailla, joille annettiin emtrisitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmentaatiota).

<sup>2</sup> Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisten munuaistubulusten vaurioiden seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviirisoprosiiliin tämän sairauden puuttuessa.

<sup>3</sup> Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

<sup>4</sup> Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa joko efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviirisoprosiiliin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui kliinisissä tutkimuksissa efavirentsillä hoidettujen potilaiden kokonaismäärälle (n = 3 969) ja emtrisitabiinille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviirisoprosiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Ihottuma*

Efavirentsillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa kyseessä oli yleensä lievä tai keskivaikea makulopapulaarinen ihottuma, joka kehittyi kahden viikon kuluessa efavirentsihoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma lievittyi kuukauden kuluessa, kun efavirentsihoitoa jatkettiin. Efavirentsi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoito voidaan aloittaa uudelleen, vaikka potilas olisikin keskeyttänyt hoidon ihottuman vuoksi. Asianmukaisten antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttö on suositeltavaa, kun Efavirentsi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoito aloitetaan uudelleen.

### *Psykenoireet*

Taulukon 2 efavirentsisarakkeessa mainittujen vakavien psyken haittavaikutusten riski vaikuttaa olevan suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyykkisiä häiriöitä.

### *Hermosto-oireet*

Efavirentsin, yhden Efavirentsi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen vaikuttavan aineen aiheuttamat hermosto-oireet ovat yleisiä. Efavirentsillä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 19 %:lla potilaista esiintyi keskivaikeita tai vaikeita hermosto-oireita (vaikeita 2 %:lla) ja 2 % potilaista lopetti hoidon näiden oireiden takia. Ne alkavat yleensä efavirentsi-hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja lievittyvät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen. Niitä saattaa esiintyä useammin, jos Efavirentsi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka otetaan aterian yhteydessä, mikä johtuu mahdollisesti efavirentsin suuremmista pitoisuuksista plasmassa (ks. kohta 5.2). Lääkkeen ottaminen nukkumaanmenon yhteydessä parantaa nähtävästi hoidon siedettävyyttä näiden oireiden suhteen (ks. kohta 4.2).

### *Efavirentsin aiheuttama maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan tapauksille, jotka ilmoitettiin markkinoille tulon jälkeen, mukaan lukien tapaukset potilailla, joilla ei ollut entuudestaan maksasairautta tai muita tunnistettavia riskitekijöitä, oli joissain tapauksissa tyypillistä fulminantti kulku, jossa sairaus eteni joissakin tapauksissa maksansiirtoon tai kuolemaan.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Koska Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 Turvallisuusprofiilin yhteenveto). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

### *Yhteisvaikutukset didanosiinin kanssa*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ja didanosiinin samanaikainen annostelu ei ole suositeltavaa, koska se saa aikaan didanosiinin systeemisen altistuksen lisääntymisen 40-60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiniiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.

### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Vaikeasti immuunipuutteisille HIV-positiivisille potilaille voi CART-hoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### *Osteonekroosi*

Osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on yleisesti tiedossa olevia riskitekijöitä ja pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat käyttäneet CART-hoitoa pitkiä aikoja. Ilmiön esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Saatavissa olevat turvallisuustiedot ovat riittämättömät alle 18-vuotiaiden lasten osalta. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2).

### Muut erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla maksan tai munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteella (ks. kohta 4.2).

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

#### *Potilaat, joilla on HIV-infektion lisäksi myös HBV- tai HCV-infektio*

Tutkimuksessa GS-01-934 vain rajallisella määrällä potilaita oli lisäksi HBV-infektio (n = 13) tai HCV-infektio (n = 26). Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutusprofiili oli samankaltainen niillä potilailla, joilla oli HIV-infektion lisäksi myös HBV- tai HCV-infektio, kuin niillä, joilla oli HIV-infektio ilman ko-infektiota. Kuten tässä potilaspopulaatiossa voidaan kuitenkin



odottaa, ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen oli yleisempää kuin HIV-positiivisilla potilailla yleensä.

#### *Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen*

HIV-positiivisilla potilailla, joilla on myös HBV-infektio, saattaa ilmetä kliinistä ja laboratoriokokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitista hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Joillakin potilailla, jotka ottivat vahingossa 600 mg efavirensia kahdesti vuorokaudessa, ilmoitettiin hermosto-oireiden lisääntymistä. Yhdellä potilaalla esiintyi tahdosta riippumattomia lihassupistuksia.

### Hoito

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava myrkytyksen merkkien varalta (ks. kohta 4.8), ja tavanomaisia tukitoimia on käytettävä tarpeen mukaan.

Lääkehiiltä voidaan antaa imeytymättömän efavirensin poistamiseksi. Spesifistä vastalääkettä efavirensin yliannokselle ei tunneta. Efavirensi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, joten dialyysillä ei todennäköisesti pystytä poistamaan verestä merkitseviä määriä lääkettä.

Enintään 30 % emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta voidaan poistaa hemodialyysin avulla. Ei ole tiedossa, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaalidialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR06

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Efavirensi on HIV 1-viruksen ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä (NNRTI). Efavirensi estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymiä ei-kilpailevasti. Se ei estä merkittävästi HIV-2:n käänteiskopioijaentsyymiä eikä solujen DNA-polymeraaseja ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  tai  $\delta$ ). Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinitrifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä, minkä seurauksena DNA-ketjun rakentaminen keskeytyy.

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja

estäjiä, eikä mitokondriotoksisuutta ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

### Antiviraalinen teho *in vitro*

Efavirensilla on todettu antiviraalista tehoa useimpia B-alytyyppiin kuulumattomia isolaatteja vastaan (alytyypit A, AE, AG, C, D, F, G, J ja N), mutta sen teho O-ryhmän viruksia vastaan on heikompi. Emtrisitabiinilla on antiviraalista tehoa HIV-1-alytyyppejä A, B, C, D, E, F ja G vastaan. Tenofoviirilla on antiviraalista tehoa HIV-1-alytyyppejä A, B, C, D, E, F, G ja O vastaan. Sekä emtrisitabiinilla että tenofoviirilla on kantaspesifistä tehoa HIV-2-viruksia vastaan ja antiviraalista tehoa HBV:tä vastaan.

Lääkeyhdistelmien (efavirensi + emtrisitabiini, efavirensi + tenofoviiri sekä emtrisitabiini + tenofoviiri) antiviraalista tehoa *in vitro* selvittäneissä tutkimuksissa todettiin vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin.

### Resistenssi

Efavirensiresistenssi voi kehittyä *in vitro*, jolloin seurauksena on yksi tai useampia aminohapposubstituutioita HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä (mm. L100I, V108I, V179D ja Y181C). K103N oli yleisin virusisolaattien käänteiskopioijaentsyymissä havaittu substituutio niillä potilailla, joiden viruskuormassa todettiin rebound-ilmiö (virusmäärä nousi uudelleen oltuaan aiemmin mittaamattomissa) kliinisissä efavirensitutkimuksissa. Substituutioita havaittiin myös käänteiskopioijaentsyymien kohdissa 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ja 225, mutta ne olivat harvinaisempia ja niitä tavattiin usein vain yhdessä K103N-substituution kanssa. Efavirensin, nevirapiinin ja delavirdiinin ristiresistenssiprofiilit *in vitro* osoittivat, että K103N-substituutio tekee viruksen resistentiksi kaikille näille kolmelle NNRTI-lääkkeelle.

Efavirensin ja NRTI-lääkkeiden välisen ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, koska nämä lääkkeet sitoutuvat kohde-entsyymissään eri kohtiin ja niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Efavirensin ja proteaasinestäjien välisen ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, sillä niiden vaikutus kohdistuu eri entsyymeihin.

Emtrisitabiini- tai tenofoviiriresistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1-positiivisilla potilailla käänteiskopioijaentsyymien M184V- tai M184I-substituution seurauksena (emtrisitabiini) tai K65R-substituution yhteydessä (tenofoviiri). Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. Myös abakaviiri ja didanosiiini voivat aikaansaada K65R-mutaation valikoitumisen, ja sen seurauksena viruksen herkkyys näille lääkkeille ja myös lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille vähenee. Tenofoviiridisoproksiilia ei pidä antaa potilaille, joiden HIV-1-viruksessa on K65R-mutaatio. Sekä K65R-mutaatio että M184V/I-mutaatio ovat herkkiä efavirensille. Lisäksi K70E-substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyyden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille.

Herkkyys tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt, jos potilaan HIV-1 ilmensi vähintään kolmea tymidiinianalogeihin liittyvää mutaatiota (TAM), joista yksi oli joko M41L- tai L210W-substituutio käänteiskopioijaentsyymissä.

### *Resistenssi *in vivo* (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä)*

144 viikkoa kestäneessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä käytettiin efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia erillisinä valmisteina (tai efavirensia ja emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta (Truvada) viikoilla 96-144). Kaikille osallistuneille potilaille, joiden HIV RNA -arvoksi vahvistettiin > 400 kopiota/ml viikolla 144 tai jotka keskeyttivät tutkimuslääkityksen ennenaikaisesti, tehtiin plasman HIV-1-isolaattien genotyyppien analyysit (ks. kohta *Kliiniset kokemukset*). Tilanne viikolla 144:

- M184V/I-mutaatio ilmaantui 2:een 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista efavirensi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin efavirensi + lamivudiini/tsidovudiiniryhmästä (p < 0,05, Fisherin eksaktilla testillä, jossa verrattiin emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä resistenssiä efavirensille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta efavirensi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta efavirensi + lamivudiini/tsidovudiiniryhmässä. Yhteenveto resistenssimutaation kehittymisestä esitetään taulukossa 3.

**Taulukko 3. Resistenssin kehittyminen tutkimuksessa GS-01-934 viikkoon 144 mennessä**

	<b>Efavirensi+ emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproksiili (N = 244)</b>	<b>Efavirensi+ lamivudiini/ tsidovudiini (N = 243)</b>
Resistenssianalyysi viikolla 144	19	31
Hoidon aikaiset genotyypit	19 (100 %)	29 (100 %)
Efavirensiresistenssi <sup>1</sup>	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
TAM <sup>2</sup>	0	2 (7 %)

\* p < 0,05; koko efavirensi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmää verrattiin koko efavirensi + lamivudiini/tsidovudiiniryhmään Fisherin eksaktilla testillä.

<sup>1</sup> Muita efavirensiresistenssiin liittyviä mutaatioita olivat A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) ja M230L (n = 1).

<sup>2</sup> Tymidiinianalogeihin liittyviä mutaatioita olivat D67N (n = 1) ja K70R (n = 1).

Tutkimuksen GS-01-934 avoimessa jatkovaiheessa, jossa potilaat saivat efavirensi /emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoa tyhjän mahaan, havaittiin 3 resistenssitapausta lisää. Kaikki 3 potilasta olivat saaneet lamivudiinin ja tsidovudiinin kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta (Combivir-valmistetta) ja efavirensiä 144 viikon ajan ja vaihtaneet sitten efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon. Kahdelle potilaalle, joilla oli vahvistettu virologinen rebound-ilmio, kehittyi efavirensi (NNRTI) -resistenssiin liittyviä substituutioita mukaan lukien K103N, V106V/I/M ja Y188Y/C -käänteiskopioijaentsyymien substituutiot viikolla 240 (96 viikkoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidossa) ja viikolla 204 (60 viikkoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidossa). Kolmannella potilaalla oli entuudestaan efavirensi (NNRTI) -resistenssiin liittyviä substituutioita ja emtrisitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-käänteiskopioijaentsyymien substituutio efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-jatkovaiheen alkaessa; hänen virologinen vasteensa oli suboptimaalinen ja hänelle kehittyi NRTI-resistenssiin liittyviä K65K/R-, S68N- ja K70K/E-substituutioita viikolla 180 (36 viikkoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidossa).

Lisätiedot *in vivo* resistenssistä vaikuttaville aineille, ks. kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

### Kliininen teho ja turvallisuus

144 viikkoa kestäneessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-positiivisille potilaille, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu retroviruslääkkeillä, annettiin joko efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia kerran vuorokaudessa tai lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta kahdesti vuorokaudessa ja efavirensiä kerran

vuorokaudessa (ks. Emsitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon valmisteyhteenvedo). Potilaille, jotka olivat mukana 144 viikkoa kestäneen GS-01-934-tutkimuksen loppuun asti kummassa tahansa hoitoryhmässä, tarjottiin mahdollisuutta osallistua tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, jossa efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili otettiin tyhjiin mahaan. Tietoja on saatu 286 potilaasta, jotka vaihtoivat efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon: heistä 160 oli saanut aiemmin efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ja 126 lamivudiini/tsidovudiinia ja efavirentsiä. Alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta virologinen vaste säilyi suurella osalla potilaista, jotka saivat efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon kestänyt 96 viikkoa plasman HIV-1 RNA -arvo oli 82 %:lla potilaista edelleen < 50 kopiota/ml ja 85 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml (intention to treat -analyysi (ITT), ei tietoja = hoito epäonnistui).

AI266073-tutkimus oli 48 viikon pituinen avoin, satunnaistettu kliininen tutkimus HIV-positiivisilla potilailla. Siinä verrattiin efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon tehoa retroviruslääkitykseen, johon kuului vähintään kaksi nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää (NRTI-lääkettä) ja proteaasineestäjä tai ei-nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä; kuitenkin lääkitys ei sisältänyt kaikkia efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon vaikuttavia aineita (efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia). Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili otettiin tyhjiin mahaan (ks. kohta 4.2). Potilaiden hoito ei ollut koskaan virologisesti epäonnistunut minkään aiemman retroviruslääkityksen aikana eikä heillä ollut mitään HIV-1-mutaatioita, joiden tiedetään aiheuttavan resistenssiä jollekin efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon kolmesta vaikuttavasta aineesta, ja heillä saavutettu virologinen vaste oli säilynyt lähtötilanteeseen mennessä vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaat joko siirtyivät efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon (N = 203) tai jatkoivat aiemman retroviruslääkityksensä käyttöä (N = 97). 48 viikon tiedot osoittivat, että kun potilaat satunnaistettiin siirtymään efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoon, virologiset vasteprosentit pysyivät hyvinä ja olivat verrattavissa heidän aiempaan hoitoonsa (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: 48 viikon tehokkuustiedot AI266073-tutkimuksesta, jossa efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoa annettiin potilaille, jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa käytettäessä**

Päätetapahtuma	Hoitoryhmä		efavirentsi / emtrisitabiini / tenofoviiridisoproksiili-hoidon ja potilaan aiemman hoidon ero (95 % CI)
	efavirentsi / emtrisitabiini / tenofoviiridisoproksiili (N = 203) n/N (%)	Jatko aiempaa hoitoon (N = 97) n/N (%)	
	<b>Potilaat, joiden HIV-1 RNA-arvot &lt; 50 kopiota/ml</b>		
PVV (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 %–25,6 %)
Ei tietoja = suljettu pois	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 %–6,7 %)
Ei tietoja = hoito epäonnistui	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 %–9,3 %)
Modifioitu LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 %–2,7 %)
	<b>Potilaat, joiden HIV-1 RNA-arvot &lt; 200 kopiota/ml</b>		
PVV (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 %–2,2 %)
Ei tietoja = suljettu pois	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 %–4,2 %)
Ei tietoja = hoito epäonnistui	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 %–7,9 %)

PVV (KM): Kaplan-Meierin menetelmällä (KM) arvioitu puhdas virologinen vaste

M: Puuttuu

Modifioitu LOCF: Post-hoc -analyysi, jossa potilaat, joiden hoito epäonnistui virologisesti tai jotka keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi, käsiteltiin niinkuin hoito olisi epäonnistunut; muille tutkimuksen keskeyttäneille potilaille sovellettiin LOCF-menetelmää (*last observation carried forward*).

Kun kaksi potilasryhmää analysoitiin erikseen, oli edeltävästi proteaasineestäjillä hoidettujen potilaiden

ryhmässä vasteensaaneiden lukumäärä matalampi niillä, jotka olivat vaihtaneet efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliin [92,4 % verrattuna 94,0 % PVV (herkkyysanalyysi) vastaavasti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili- ja SBR-potilaille (*SBR, stayed on their baseline regimen*); ero (95 % CI) oli -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Edeltävästi NNRTI-hoidettujen ryhmässä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili- ja SBR-potilaissa vasteen saaneita oli vastaavasti 98,9 % verrattuna 97,4 %; ero (95 % CI) oli 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Samanlainen suuntaus havaittiin retrospektiivisen kohorttitutkimuksen alaryhmän analyysissä, jossa oli mukana aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joiden lähtötilanteen HIV-1 RNA -arvo oli < 75 kopiota/ml (tiedot kerätty yli 20 kuukaudelta, ks. taulukko 5).

**Taulukko 5: Puhtaan virologisen vasteen säilyminen (Kaplan-Meier % (keskivirhe) [95 % CI]) viikolla 48 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joiden lähtötilanteen HIV-1 RNA -arvo oli < 75 kopiota/ml ja jotka olivat vaihtaneet efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliin edeltävän retroviruslääkityksen tyyppin mukaisesti (Kaiser Permanente -potilastietokanta)**

Edeltävä hoito efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon vaikuttavilla aineilla (N = 299)	Edeltävä hoito NNRTI-lääkkeisiin pohjautuvalla lääkityksellä (N = 104)	Edeltävä hoito proteaasinestäjiin pohjautuvalla lääkityksellä (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 %]

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon käytöstä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempia hoitoja tai jotka ovat aiemmin saaneet lukuisia eri hoitoja, ei tällä hetkellä ole tietoja. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidosta ei ole saatu kliinistä kokemusta potilaista, joiden ensisijainen retroviruslääkitys on johtanut hoidon virologiseen epäonnistumiseen, eikä potilaista, jotka käyttävät samanaikaisesti muita retroviruslääkkeitä.

#### Potilaat, joilla on sekä HIV että HBV

Rajallisten kliinisten kokemusten perusteella vaikuttaa siltä, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili pienentävät nähtävästi myös HBV-DNA-arvoja, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon potilailla, joilla on sekä HIV että HBV. HBV-DNA-arvot pienenevät 3 log<sub>10</sub> emtrisitabiinihoidon aikana ja 4–5 log<sub>10</sub> tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa tutkittiin antamalla näitä lääkeaineita eri lääkemuotoina erikseen HIV-positiivisille potilaille. Tutkimuksessa GS-US-177-0105 arvioitiin yhden kalvopäällysteisen efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilitabletin bioekvivalenssia verrattuna yhden 600 mg kalvopäällysteisen efavirentsitabletin, yhden 200 mg kovan emtrisitabiinikapselin ja yhden 245 mg kalvopäällysteisen tenofoviiridisoproksiilitabletin yhdistelmään. Terveet tutkimushenkilöt ottivat tutkimuksessa yhden kerta-annoksen lääkettä tyhjän mahaan (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6: Yhteenveto tutkimuksen GS-US-177-0105 farmakokineettisistä tiedoista**

	Efavirentsi (n = 45)	Emtrisitabiini (n = 45)	Tenofoviiridisoproksiili (n = 45)
--	----------------------	-------------------------	-----------------------------------

Parametrit	Efavirentsi (n = 45)			Emtrisitabiini (n = 45)			Tenofoviiridisoproksiili (n = 45)		
	Testattava valmiste	Viitevalmiste	GMR (%) (90 % CI)	Testat- tava valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90 % CI)	Testat- tava valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90 % CI)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	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)
<b>AUC<sub>0-viim.</sub> (ng•h/ml)</b>	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)
<b>AUC<sub>in</sub> (ng•h/ml)</b>	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)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Testattava valmiste: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjään mahaan.

Viitevalmiste: yksi 600 mg efavirentsitabletti, yksi 200 mg emtrisitabiinikapseli ja yksi 245 mg tenofoviiridisoproksiilitabletti kerta-annoksena tyhjään mahaan otettuna.

Testattavasta valmisteesta ja viitevalmisteesta saadut arvot ovat keskiarvoja (vaihtelukerroin %).

GMR: geometrinen keskiarvojen suhde (pienimmän neliösumman menetelmällä), CI = luottamusväli

### Imeytyminen

HIV-positiivisilla potilailla efavirentsin huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 5 tunnissa ja vakaan tilan pitoisuudet 6–7 päivässä. Efavirentsiä 600 mg kerran vuorokaudessa saaneilla 35 potilaalla vakaan tilan huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) oli 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [keskiarvo ± keskihajonta (SD) (vaihtelukerroin (% CV))], vakaan tilan C<sub>min</sub>-arvo 5,6 ± 3,2 µM (57 %) ja AUC-arvo 184 ± 73 µM•h (40 %).

Emtrisitabiini imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annostelusta. Kahdellakymmenellä HIV-positiivisella potilaalla, jotka saivat toistuvia emtrisitabiiniannoksia suun kautta, C<sub>max</sub> oli 1,8 ± 0,7 µg/ml (keskiarvo ± SD) (39 % CV), vakaan tilan C<sub>min</sub> 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) ja AUC 10,0 ± 3,1 µg•h/ml (31 %), kun annosväli oli 24 tuntia.

Kun HIV-1-positiivisille potilaille annettiin suun kautta yksi 245 mg kerta-annos tenofoviiridisoproksiilia tyhjään mahaan, tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin tunnin kuluessa. C<sub>max</sub>-arvo ja AUC-arvo (keskiarvo ± SD) (% CV) olivat 296 ± 90 ng/ml (30 %) ja 2287 ± 685 ng•h/ml (30 %). Tenofoviiridisoproksiilista saatavan tenofoviirin oraalinen hyötyosuus oli noin 25 %, kun lääke otettiin tyhjään mahaan.

### Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Kun efavirentsikapselit otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, efavirentsin keskimääräinen AUC suureni 28 % ja C<sub>max</sub> 79 % verrattuna tilanteeseen, jossa kapselit otettiin tyhjään mahaan. Kun tenofoviiridisoproksiilia ja emtrisitabiinia otettiin joko runsasrasvaisen aterian tai kevyen aterian yhteydessä, tenofoviirin keskimääräinen AUC suureni 43,6 % ja 40,5 % ja C<sub>max</sub> 16 % ja 13,5 % verrattuna tilanteeseen, jossa lääkkeet otettiin tyhjään mahaan. Emtrisitabiinialtistus ei muuttunut mitenkään.

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili tulisi ottaa mieluiten tyhjään mahaan, sillä ruoka saattaa suurentaa efavirentsi-altistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintymistiheyttä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili otetaan tyhjään mahaan, tenofoviirialtistus (AUC) jää todennäköisesti noin 30 % pienemmäksi kuin siinä tapauksessa, että tenofoviiridisoproksiili otettaisiin erikseen ja aterian yhteydessä (ks. kohta 5.1).

## Jakautuminen

Efavirensi sitoutuu suuressa määrin (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Emtrisitabiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* < 4-prosenttisesti ja pitoisuuksista riippumatta alueella 0,02–200 µg/ml. Laskimoon annetun emtrisitabiinin jakautumistilavuus oli noin 1,4 l/kg. Suun kautta annettu emtrisitabiini jakautuu laajalti koko elimistöön. Plasman ja veren pitoisuuksien suhdeluku oli keskimäärin noin 1,0 ja siemennesteen ja plasman pitoisuuksien suhdeluku noin 4,0.

*In vitro* tenofoviiri sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin < 0,7-prosenttisesti ja seerumin proteiineihin 7,2-prosenttisesti tenofoviirin pitoisuusalueella 0,01–25 µg/ml. Laskimoon annetun tenofoviirin jakautumistilavuus oli noin 800 ml/kg. Suun kautta annettu tenofoviiri jakautuu laajalti koko elimistöön.

## Biotransformaatio

Ihmisillä tehdyt tutkimukset ja *in vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, ovat osoittaneet, että efavirensi metaboloituu pääasiassa CYP-järjestelmän kautta hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi, jotka glukuronisoituvat edelleen. Näillä metaboliiteilla ei ole juurikaan vaikutusta HIV-1-virukseen. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että efavirensin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A4- ja CYP2B6-isotsyymien kautta ja että efavirensi estää CYP-isotsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirensi ei estänyt CYP2E1-isoentsyymiä ja esti CYP2D6- ja CYP1A2-isoentsyymejä vain pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti kliinisiä pitoisuuksia suuremmat.

Efavirensin pitoisuudet plasmassa voivat olla tavallista suuremmat, jos potilaalla on CYP2B6-isotsyymin homotsygoottinen G516T-geenimuunnos. Tämän yhteyden kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta efavirensiin liittyvät haittatapahtumat saattavat olla näillä potilailla tavallista yleisempiä ja vaikeampia.

Efavirensin on osoitettu indusoivan CYP3A4- ja CYP2B6 -entsyymien toimintaa ja näin ollen myös omaa metaboliaansa, mikä voi joillakin potilailla olla kliinisesti merkitsevää. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 10 vuorokauden ajan efavirensia annoksena 200–400 mg/vrk, lääkkeen kumulaatio jäi odotettua alhaisemmaksi (22–42 % alhaisemmaksi) ja terminaalinen puoliintumisaika lyhyemmäksi, 40–55 tuntiin (kerta-annoksen puoliintumisaika on 52–76 tuntia). Efavirensin on myös osoitettu indusoivan UGT1A1-entsyymien toimintaa. Raltegraviirin (eräs UGT1A1-substraatti) altistukset pienenevät jos elimistössä on efavirensiä (ks. kohta 4.5, taulukko 1). Vaikka *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että efavirensi estää CYP2C9- ja CYP2C19 -entsyymejä, on saatu ristiriitaisia raportteja sekä kohonneista että alentuneista altistuksista näiden entsyymien substraateille, kun niitä on annettu yhdessä efavirensin kanssa *in vivo*. Samanaikaisen käytön nettovaikutus ei ole selvillä.

Emtrisitabiini metaboloituu vain vähäisessä määrin. Emtrisitabiinin biotransformaation aikana sen tioliosio oksidoituu 3'-sulfoksididiastereomeereiksi (noin 9 % annoksesta) ja konjugoituu glukuronihapon kanssa, jonka seurauksena muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet lääkkeiden biotransformaatioon osallistuvien tärkeiden ihmisen CYP-isoformien välityksellä tapahtuvaa lääkemetaaboliala *in vitro*. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa uridiini-5'-difosoglukuronyylitransferaasientsyymiä.

## Eliminaatio

Efavirensin terminaalinen puoliintumisaika on suhteellisen pitkä. Kerta-annoksen jälkeen se on vähintään 52 tuntia (ks. myös edellä kuvatun bioekvivalenssitutkimuksen tiedot) ja toistuvassa annostelussa 40–55 tuntia. Noin 14–34 % radioaktiivisesti merkitystä efavirensiannoksesta erittyi

virtsaan. Alle 1 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana efavirensina.

Suun kautta otetun emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Emtrisitabiini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ja koko annos erittyy virtsaan (noin 86 %) ja ulosteeseen (noin 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min.

Suun kautta otetun tenofoviirin eliminaation puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia. Tenofoviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että tubuluksissa tapahtuvan aktiivisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70–80 % laskimoon annetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana tenofoviirina. Tenofoviirin näennäinen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Munuaispuhdistuman on arvioitu olevan noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulusten suodatusnopeuden. Tämä viittaa siihen, että tubulusten kautta tapahtuvalla aktiivisella erityksellä on tärkeä rooli tenofoviirin eliminaatiossa.

### Ikä

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla.

### Sukupuoli

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikka on samankaltaista sekä mies- että naispotilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että naisten efavirensialtistus saattaa olla suurempi, mutta he sietävät efavirensiä ilmeisesti yhtä hyvin kuin miehet.

### Etninen alkuperä

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Aasiasta ja Tyynenmeren saarilta kotoisin olevien potilaiden efavirensialtistus saattaa olla tavallista suurempi, mutta nämä potilaat sietävät efavirensiä ilmeisesti yhtä hyvin kuin muutkin.

### Pediatriset potilaat

Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu imeväisillä eikä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

(Samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteena annettuna) efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Farmakokineettiset parametrit määritettiin sen jälkeen, kun eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville HIV-negatiivisille potilaille annettiin kerta-annoksena 200 mg emtrisitabiinia tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia erillisinä valmisteina. Munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste määritettiin lähtötilanteen kreatiniinin poistuman perusteella (määritelmä: kreatiniinin poistuma > 80 ml/min = normaali munuaistoiminta, kreatiniinin poistuma 50–79 ml/min = lievä munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min = keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinin poistuma 10–29 ml/min = vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Keskimääräinen emtrisitabiinialtistus (% CV) oli 12 µg•h/ml (25 %) henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, ja nousi arvoon 20 µg•h/ml (6 %) lievässä munuaisten vajaatoiminnassa, arvoon 25 µg•h/ml (23 %) keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja arvoon 34 µg•h/ml (6 %) vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Keskimääräinen tenofoviirialtistus (% CV) oli 2 185 ng•h/ml (12 %) henkilöillä, joiden



munuaistoiminta oli normaali, ja nousi arvoon 3 064 ng•h/ml (30 %) lievässä munuaisten vajaatoiminnassa, arvoon 6 009 ng•h/ml (42 %) keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja arvoon 15 985 ng•h/ml (45 %) vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Hemodialyysiä vaativaa loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset nousivat tuntuvasti dialyysikertojen välillä. Emtrisitabiinialtistus suureni 72 tunnissa arvoon 53 µg•h/ml (19 %) ja tenofoviirialtistus taas 48 tunnissa arvoon 42 857 ng•h/ml (29 %).

Efavirensin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus efavirensialtistukseen lienee kuitenkin lähes olematon, sillä alle 1 % efavirensiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min) sairastaville potilaille. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiililääkityksen annosväliä on muutettava tavalla, joka ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden maksatoiminta on heikentynyt. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia tulee antaa varoen potilaille, joiden maksatoiminta on lievästi heikentynytks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3), eikä sitä suositella potilaille, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Efavirensilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa puoliintumisaika kaksinkertaistui ainoalla tutkitulla vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-Turcotte luokka C) sairastaneella potilaalla, joten huomattavasti voimakkaampaa kumulaatiota saattaa esiintyä. Efavirensin toistuvan annoksen tutkimuksessa ei esiintynyt merkitsevää vaikutusta efavirensin farmakokinetiikkaan lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-Turcotte luokka A) sairastaneilla potilailla verrattuna verrokkeihin. Tietoja oli riittämättömästi sen määrittämiseen, vaikuttaako keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-Turcotte luokka B tai C) efavirensin farmakokinetiikkaan.

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa mutta ei HBV-infektiota. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokineettiset ominaisuudet olivat HBV-tartunnan saaneilla potilailla samankaltaiset kuin terveillä henkilöillä ja HIV-positiivisilla potilailla.

Tenofoviiridisoproksiilia annettiin yksi 245 mg kerta-annos HIV-negatiivisille potilaille, jotka sairastivat eriasteista maksan vajaatoimintaa (CPT luokituksen mukaan). Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan vajaatoimintapotilailla, mikä viittaa siihen, ettei näiden potilaiden tenofoviiridisoproksiiliannosta tarvitse muuttaa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Efavirensi

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset efavirensista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa biliaarista hyperplasiaa todettiin makakiapinoilla, jotka saivat efavirensia  $\geq 1$  vuoden ajan annoksena, jolla saavutettiin keskimäärin noin kaksinkertaiset AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna. Biliaarinen hyperplasia väheni, kun lääkkeenotto lopetettiin. Rotilla on todettu biliaarista fibroosia. Joillakin apinoilla todettiin lyhytkestoisia kouristuksia, kun niille annettiin

efavirensia  $\geq 1$  vuoden ajan annoksina, jotka saivat aikaan 4–13-kertaiset plasman AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna.

Geenitoksisuustutkimusten mukaan efavirensi ei ole mutageeninen tai klastogeeninen. Efavirensilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin maksa- ja keuhkokasvainten ilmaantuvuuden suurenemista naarashiirillä, mutta ei uroshiirillä. Kasvainten syntymekanismeja ja mahdollista merkitystä ihmisille ei tunneta. Uroshiirillä sekä uros- ja naarasrotilla tehtyjen karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiiviset.

Lisääntymistoksisuuskokeissa todettiin sikiöiden resorption lisääntymistä rotilla. Efavirensia saaneiden rottien ja kaniinien sikiöillä ei todettu epämuodostumia. Kuitenkin, kun tiineille makakiapinoille annettiin efavirensia, kolmella sikiöllä/vastasyntyneellä poikasella 20:sta havaittiin epämuodostumia annoksilla, joilla apinoiden plasman efavirensipitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin ihmisillä. Yhdellä sikiöllä todettiin anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä sekundaarista kielen liikakasvua, toisella mikro-oftalmiaa ja kolmannella suulakihalkio.

### Emtrisitabiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset emtrisitabiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Tenofoviiridisoproksiili

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset tenofoviiridisoproksiilia eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden (*bone mineral density*, BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatrien tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen ( $\geq 40$ -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

Geenitoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolikasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai sikiömuuttujiin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisissa toksisuustutkimuksissa emolle myrkyllisillä annoksilla.

### Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä

Näiden kahden aineosan yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä geenitoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna aineosilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Magnesiumstearaatti  
Natriumstearyylifumaraatti

#### *Kalvopäällyste*

Poly(vinyylialkoholi)  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Säilyvyys ensimmäisen avaamisen jälkeen on 2 kuukautta, säilytettynä alkuperäispakkauksessa alle 25°C.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C lämpötilassa.  
Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Suurtiheyspolyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropyleeninen turvasuljin ja siinä silikageelikuivausainesäiliö.  
Pakkauskoot: 30 kalvopäällysteistä tablettia (1x30) ja 90 kalvopäällysteistä tablettia (3x30).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1263/001 30 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) kalvopäällysteiset tabletit

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **- Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kaikki lääkärit, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta, saavat lääkärin koulutusmateriaalin, joka sisältää seuraavat:

- valmisteyhteenvedo

- HIV-tartuntaan liittyvien munuaisongelmien koulutuseseite, joka sisältää myös kreatiniinin poistuman mittatikon

HIV-tartuntaan liittyvien munuaisongelmien koulutusessitteen täytyy sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- HIV-tartunnan saaneilla potilailla on suurentunut munuaissairauksien vaara tenofoviiridisoproksiilia sisältävien valmisteiden, kuten Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen, käytön yhteydessä.
- Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min).
- Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka –valmisteen käyttämisestä on vältettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt munuaistoksisia lääkevalmisteita. Jos Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta käytetään samanaikaisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa, munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti suositellun aikataulun mukaisesti.
- Potilaiden lähtötason munuaisten toiminta on arvioitava ennen Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aloittamista.
- On tärkeää seurata munuaisten toimintaa säännöllisesti Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana.
- Suositeltu munuaisten toiminnan seuranta-aikataulu ottaen huomioon munuaisten vajaatoiminnan lisäriskitekijöiden esiintyminen tai puuttuminen.
- Munuaisten vajaatoiminta on arvioitava uudelleen yhden viikon kuluttua, jos seerumin fosfaattipitoisuus on < 1,5 mg/dl tai jos kreatiniinin poistuma laskee hoidon aikana arvoon < 50 ml/min. Jos kreatiniinin poistuman vahvistetaan olevan < 50 ml/min tai seerumin fosfaatti laskee arvoon < 1,0 mg/dl, Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -hoito on keskeytettävä. Efavirenz/Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Krka -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaistoiminnan häiriön jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.
- Ohjeet kreatiniinin poistuman mittatikon käyttämisestä.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (suksinaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 (3 purkkia, joissa on kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP.

Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta (säilytettynä alle 25°C).  
Avaamisen päivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1263/001 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/17/1263/002 90 (3 purkkia, joissa on kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit  
efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (suksinaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 (3 purkkia, joissa on kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP.

Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta (säilytettyinä alle 25°C).  
Avaamisen päivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.  
Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit**

efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta
3. Miten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on ja mihin sitä käytetään**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta**, joita käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion eli HIV-infektion hoitoon.

- Efavirensi on ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI).
- Emtrisitabiini on nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI).
- Tenofoviiri on nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI).

Nämä retroviruslääkkeiden ryhmään kuuluvat vaikuttavat aineet estävät viruksen lisääntymisen kannalta välttämättömän entsyymien (käänteiskopioijaentsyymien) toimintaa.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on ihmisen immuunikatovirusinfektion eli HIV-infektion hoitoon vähintään 18 vuoden ikäisillä aikuisilla**, joita on aiemmin hoidettu muilla retroviruslääkkeillä ja joiden HIV-1-infektio on pysynyt hallinnassa vähintään kolmen kuukauden ajan. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei tule käyttää, jos aikaisempi HIV-lääkitys on johtanut hoidon epäonnistumiseen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta**

**Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta**

- **jos olet allerginen** efavirensille, emtrisitabiinille, tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus.**

- **jos käytät parhaillaan** jotakin seuraavista lääkkeistä:
  - **astemitsoli tai terfenadiini** (heinänuha- ja allergialääkkeitä)
  - **bepридиili** (sydänlääke)
  - **sisapridi** (närestyslääke)
  - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) (migreeni- ja päänsärkylääkkeitä)
  - **midatsolaami tai triatsolaami** (uni- tai nukahtamislääkkeitä)
  - **pimotsidi** (tiettyjen psyyken sairauksien hoitoon)
  - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
  - **vorikonatsoli** (sieni-infektioiden hoitoon).

→**Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, kerro siitä välittömästi lääkärille.** Näiden lääkkeiden käyttäminen samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa voi aiheuttaa vakavia tai henkeä uhkaavia haittavaikutuksia tai heikentää näiden lääkkeiden vaikutusta.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta.

- **Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin,** vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä. Lääke ei paranna HIV-infektiota. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana sinulle voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.
- Sinun on pysyttävä lääkärin hoidossa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana.
- **Kerro lääkärille**
  - **jos käytät muita lääkkeitä,** jotka sisältävät efavirentsiä, emtricitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia. Mitään näistä lääkkeistä ei saa käyttää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kanssa.
  - **jos sinulla on tai on ollut munuaissairaus** tai jos tutkimukset ovat osoittaneet, että sinulla on munuaisvaivoja. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa, jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa vaikuttaa munuasiin. Ennen hoidon aloittamista lääkäri saattaa lähettää sinut verikokeisiin munuaistoiminnan arvioimiseksi. Hän saattaa myös määrätä sinulle verikokeita hoidon aikana munuaistoiminnan seuraamiseksi.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei yleensä käytetä yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa munuaisia (ks. *Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). Jos tämä on kuitenkin välttämätöntä, lääkäri seuraa munuaistoimintaasi kerran viikossa.

- **jos sinulla on aiemmin ollut psyyken sairauksia** kuten masennusta tai olet ollut alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjät. Kerro lääkärille välittömästi, jos tunnet olosi masentuneeksi tai sinulla on itsemurha-ajatuksia tai epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).



- **jos sinulla on aiemmin esiintynyt kouristuksia (epilepsiakohtauksia)** tai käytät epilepsialääkitystä kuten karbamatsiiniä, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin on ehkä tarkistettava epilepsialääkkeen pitoisuudet veressäsi siltä varalta, että Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vaikuttaa niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialääkettä.
- **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi krooninen aktiivinen hepatiitti.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksasairauksien riski on suurempi, jos retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saavalla potilaalla on maksasairaus kuten krooninen B- tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi tai saattaa vaihtaa lääkkeesi toiseen. **Jos sinulla on vaikea maksasairaus, älä käytä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta** (ks. edellä kohdassa 2, *Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta*).

Jos sinulla on B-hepatiitti-infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen molemmat vaikuttavat aineet, tenofoviiridisoproksiili ja emtricitabiini, tehoavat jossakin määrin B-hepatiitti-virukseen, joskaan emtricitabiiniä ei ole virallisesti hyväksytty B-hepatiitti-infektion hoitoon. Hepatiitin oireet saattavat pahentua Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon lopettamisen jälkeen. Lääkäri saattaa tällöin tehdä säännöllisin välein verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi (ks. kohta 3, *Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen oton*).

- Riippumatta siitä, onko sinulla ollut maksasairaus, lääkäri harkitsee säännöllisiä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi.
- **jos olet yli 65-vuotias.** Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoa ei ole tutkittu riittävässä määrin. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle määrätään Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- **Kun aloitat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon, kiinnitä huomiota seuraaviin seikkoihin:**

- **merkkejä huimauksesta nukkumisvaikeuksista, uneliaisuudesta, keskittymisvaikeuksista tai poikkeavista unista.** Nämä haittavaikutukset voivat alkaa hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja häviävät yleensä 2–4 hoitoviikon jälkeen.
- **joitain merkkejä ihottumasta.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka voi aiheuttaa ihottumaa. Jos huomaat merkkejä vaikeasta ihottumasta, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin. Jos sinulla oli ihottumaa jonkin muun NNRTI-lääkityksen aikana, ihottuman riski voi olla kohdallasi tavallista suurempi myös Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana.
- **joitain merkkejä tulehduksista tai infektiosta.** Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aiemmin esiintynyt opportunistisia infektiota, voi kehittyä tulehduksen merkkejä ja oireita aiemmista infektiosta johtuen pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö pystyy torjumaan infektiota, joita olet saattanut sairastaa ilman selviä oireita. Jos huomaat mitään infektion merkkejä, kerro niistä heti lääkärille.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasteikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä

ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

- **luuvaivat.** Joillekin potilaille voi kehittyä retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon aikana luusairaus nimeltä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun verenkierron heikkenemisestä). Sairauden kehittymisriskiä suurentavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon pituus, kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunipuutteisuus ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin merkkejä ovat nivelten jäykkyys, säryt ja kivut (etenkin lonkassa, polvessa ja olkapäässä) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat mitään näistä oireista, kerro niistä lääkärille.

Luuvaivoja (johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen vuoksi (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

## Lapset ja nuoret

- **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei saa antaa lapsille** eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole vielä tutkittu.

## Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti tiettyjen lääkkeiden kanssa.** Nämä lääkkeet on lueteltu *Älä käytä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta* kohdan 2 alussa. Jotkin yleiset lääkkeet ja tietyt rohdosvalmisteet (kuten mäkikuisma) voivat aiheuttaa vakavia yhteisvaikutuksia.

**Kerro lääkärille** tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei myöskään saa käyttää samanaikaisesti muiden efavirensia (ellei lääkäri ole niin suositellut), emtricitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkkeiden kanssa.

**Kerro lääkärille**, jos käytät jotakin lääkettä, joka voi aiheuttaa munuaisvaurioita. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi

- aminoglykosidit, vankomysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- foskarneetti, gansikloviiri, sidofoviiri (virusinfektioiden hoitoon)
- amfoterisiini B, pentamidiini (sieni-infektioiden hoitoon)
- interleukiini-2 (syöpälääke)
- ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, mukaan lukien rohdosvalmisteiden, kuten esimerkiksi neidonhiuspuu-uutteiden (*Ginkgo biloba* -uutteiden) kanssa. Silloin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua. Lääkkeiden teho saattaa heikentyä tai niiden haittavaikutukset voimistua. Joissakin tapauksissa lääkärin on muutettava lääkeannosta tai tarkistettava veren lääkepitoisuudet. **On tärkeää, että kerrot lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**

- **Didanosiniin sisältävät lääkkeet (HIV-infektion hoitoon):** Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta käytetään muiden, didanosiniin sisältävien viruslääkkeiden kanssa, veren didanosiniipitoisuudet saattavat suurentua ja CD4-soluarvot pienentyä. Haimatulehdusta ja maitohapposidoosia (veren liiallista maitohappopitoisuutta), jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on ilmoitettu harvinaisina

- tapauksina potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiilia että didanosinia sisältäviä lääkkeitä. Lääkäri harkitsee huolellisesti, voidaanko sinua hoitaa tenofoviiria ja didanosinia sisältävillä lääkkeillä.
- **Muut HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** seuraavat proteaasineestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri tai ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri tai sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin vaihtoehdoisen lääkkeen käyttöä tai proteaasineestäjien annoksen muuttamista. Kerro lääkärille myös, jos käytät maravirokia.
  - **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää.
  - **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää statiinien pitoisuuksia veressä. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannosten muuttamista.
  - **Kouristusten/kohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää epilepsialääkkeen pitoisuuksia veressä. Karbamatsepiini saattaa pienentää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen sisältämän efavirentsin määrää veressä. Lääkärin tulee ehkä määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialäkettä.
  - **Bakteeri-infektioiden** kuten tuberkuloosin ja AIDSiin liittyvien *Mycobacterium avium* -infektioiden **hoitoon käytettävät lääkkeet:** klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkärin on ehkä harkittava annoksen muuttamista tai jonkin vaihtoehdoisen antibiotin määräämistä. Lääkäri voi myös harkita ylimääräisen efavirentsiannoksen antamista HIV-infektiosi hoitoon.
  - **Sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (sienilääkkeet):** itrakonatsoli tai posakonatsoli. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää itrakonatsolin tai posakonatsolin pitoisuuksia veressä. Lääkärin tulee ehkä määrätä sinulle jotakin muuta sieniläkettä.
  - **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:** atovakvoni/proguaniili tai artemeetteri/lumefantriini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää atovakvonin/proguaniinin tai artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia veressä.
  - **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, injektio- tai implantaatio-ehkäisy (esim. Depo-Provera) tai ehkäisyimplantaatti (esim. Implanon):** Käytä lisäksi jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta *Raskaus ja imetys*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Erästä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen aineosaa, efavirentsia, käyttäviä naisia on tullut raskaaksi, vaikka heillä on ollut ehkäisyimplantaatti. Efavirentsihoidon ei kuitenkaan ole todettu olevan syy ehkäisyyn pettämiseen.
  - **Metadoni,** opiaattiriippuvuuden hoitoon tarkoitettu lääke, sillä lääkärin tulee ehkä muuttaa metadoniannostasi.
  - **Sertraliini,** masennuslääke, sillä lääkärin tulee ehkä muuttaa sertraliiniannostasi.
  - **Bupropioni,** masennuslääke tai tupakoinnin lopettamisen avuksi tarkoitettu lääke, sillä lääkärin tulee ehkä muuttaa bupropioniannostasi.
  - **Diltiatseemi tai samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiuminestäjät):** lääkärin tulee ehkä muuttaa kalsiuminestäjän annosta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon alussa.
  - **Lääkkeet, joita käytetään estämään elinsiirteiden hyljintää (ns. immunosuppressiiviset lääkkeaineet),** esimerkiksi siklosporiini, sirolimuusi tai takrolimuusi. Kun aloitat tai lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttämisen, lääkäri seuraa tarkasti immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassasi ja saattaa joutua muuttamaan lääkkeen annostusta.
  - **Varfariini tai asenokumaroli** (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
  - **Neidonhiuspuu-uutteet** (rohdosvalmiste).

## Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

**Naiset eivät saa tulla raskaaksi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana eivätkä 12 viikon kuluessa hoidon jälkeen.** Lääkäri vaatii sinua ehkä tekemään raskaustestin ennen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon alkua varmistaakseen, että et ole raskaana.

**Jos raskaaksi tuleminen on mahdollista Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana,** sinun on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (esim. kondomi) muiden ehkäisy menetelmien kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (kuten implantaattien tai pistosten) lisäksi. Yhtä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka – valmisteeseen vaikuttavista aineista, efavirensia, voi pysyä veressä vielä jonkin aikaa hoidon lopettamisen jälkeenkin. Jatka siis ehkäisyyn käyttöä edellä kuvattuun tapaan 12 viikon ajan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon lopettamisen jälkeen.

**Kerro välittömästi lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.** Jos olet raskaana, voit käyttää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta vain siinä tapauksessa, että sinä ja lääkäri pidätte sitä selvästi välttämättömänä.

Efavirensille altistuneilla eläinsikiöillä ja lapsilla, joiden äidit ovat käyttäneet efavirensia raskauden aikana, on havaittu vakavia synnynnäisiä epämuodostumia.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Jos olet ottanut Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymin estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

**Älä imetä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon aikana.** Sekä HI-virus että Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen sisältämät aineet voivat kulkeutua rintamaidon kautta lapseen ja aiheuttaa lapselle vakavaa vahinkoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa aiheuttaa huimausta, heikentää keskittymiskykyä ja aiheuttaa uneliaisuutta.** Jos sinulle käy näin, älä aja äläkä käytä mitään työkaluja äläkä koneita.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli valmiste on käytännössä ”natrium-vapaa”.

## **3. Miten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Suositteltu annos on:**

Yksi tabletti vuorokaudessa suun kautta. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tulee ottaa tyhjään mahaan (eli tunti ennen ruokaa tai 2 tuntia ruoan jälkeen), mielellään nukkumaanmenon yhteydessä. Tällöin tietyistä haittavaikutuksista (esim. huimaus, uneliaisuus) saattaa olla vähemmän vaivaa. Nielaise Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tabletti kokonaisena veden kera.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tulee ottaa joka päivä.

Jos lääkäri päättää, että sinun tulee lopettaa jonkin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

-tablettien aineosan käyttö, hän saattaa määrätä sinulle efavirensia, emtricitabiinia ja/tai tenofoviiridisproksiilia erikseen tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa HIV-infektion hoitoon.

### **Jos otat enemmän Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian monta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tablettia, sinulla voi olla suurempi vaara saada tähän lääkkeeseen liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kysy neuvoa lääkäriltä tai ota yhteys lähimmän sairaalan ensiapuun. Ota tablettipurkki mukaasi. Siten sinun on helppo selittää, mitä valmistetta olet ottanut.

### **Jos unohdat ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta**

On tärkeää, että et unohda ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta.

**Jos unohdat yhden Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -annoksen ja muistat sen alle 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta**, ota se niin pian kuin mahdollista ja sitä seuraava annos taas määrättyyn aikaan.

**Mikäli on jo melkein aika (alle 12 tuntia) ottaa seuraava annos**, älä ota unohdettua annosta. Odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

**Jos oksennat tabletin (1 tunnin kuluessa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ottamisesta)**, ota uusi tabletti. Älä odota seuraavaa lääkkeenottokertaa. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen ottamisesta.

### **Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen oton**

**Älä lopeta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon lopettaminen voi heikentää suuresti hoitovastettasi tulevaisuudessa. Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käytön, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tablettien käytön uudelleen. Lääkäri päättää ehkä määrätä sinulle Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen aineosia erillisinä valmisteina, jos sinulla on ongelmia tai annosta tulee muuttua.

**Kun hankkimasi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tabletit alkavat loppua**, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on hyvin tärkeää, sillä virusmäärät voivat suurentua, jos hoito lopetetaan lyhyeksikin aikaa. Silloin infektion pitäminen kurissa voi käydä vaikeammaksi.

**Jos sinulla on sekä HIV-infektio että B-hepatiitti**, on erityisen tärkeää, että et lopeta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. Joidenkin potilaiden verikoetulokset tai oireet ovat osoittaneet, että hepatiitti on pahentunut emtricitabiini- tai tenofoviiridisproksiilihoitoon lopettamisen jälkeen (kaksi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen kolmesta vaikuttavasta aineesta). Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käytön, lääkäri saattaa suositella että jatkat B-hepatiittihoitoa. Sinulle on ehkä tehtävä maksan toimintakokeita 4 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon lopettamista ei suositella joillakin potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä se voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä voi olla hengenvaarallista.

→Kerro heti lääkärille kaikista hoidon lopettamisen jälkeen kehittyvistä uusista tai epätavallisista oireista, etenkin sellaisista, joilla on mielestäsi yhteys B-hepatiittiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan

puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin

- **Maitohapposidoosi** (veren liiallinen maitohappopitoisuus) on **harvinainen** (esiintyy enintään 1 potilaalla 1 000 potilaasta) mutta vakava haittavaikutus, joka voi olla hengenvaarallinen. Seuraavat haittavaikutukset voivat olla maitohapposidoosin merkkejä:
  - syvä, nopea hengitys
  - väsymys
  - pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu.

→**Jos epäilet, että sinulla voi olla maitohapposidoosi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.**

#### Muita mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia

Seuraavat haittavaikutukset ovat **melko harvinaisia** (esiintyvät enintään 1 potilaalla 100 potilaasta):

- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka saattaa aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, ks. kohta 2)
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen
- vihaisuus, itsemurha-ajatukset, poikkeavat ajatukset, harhaluulot, vaikeudet ajatella selkeästi, mielialan muutokset, aistiharhat (hallusinaatiot), itsemurhayritykset, persoonallisuuden muutos (psykoosit)
- vatsakipu haimatulehduksen vuoksi
- unohtelu, sekavuus, kouristuskohtaukset, puheen sekavuus, vapina
- ihon tai silmänvalkuaisten kellastuminen, kutina tai vatsakipu maksatulehduksen vuoksi
- munuaistiehyiden vaurioituminen.

Edellä mainittujen lisäksi esiintyviä psyyken haittavaikutuksia ovat harhaluulot, neuroosit. Jotkut potilaat ovat tehneet itsemurhan. Näitä ongelmia esiintyy enemmän potilailla, joilla on aiemmin ollut mielenterveysongelmia. Ota aina välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyi tällaisia oireita.

Maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia: Jos sinulla on myös B-hepatiitti-infektio, hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitin pahenemiseen (ks. kohta 3).

Seuraavat haittavaikutukset ovat **harvinaisia** (esiintyvät enintään 1 potilaalla 1 000 potilaasta):

- maksan vajaatoiminta, joka joissakin tapauksissa johtaa kuolemaan tai maksansiirtoon. Useimmat tapaukset sattuvat potilaille, joilla oli jo maksasairaus, mutta muutamia tapauksia on raportoitu potilailla, joilla ei ollut entuudestaan mitään maksasairautta.
- munuaistulehdus, runsasvirtaisuus ja janon tunne
- selkäkipu, joka johtuu munuaissairauksista, kuten munuaisten vajaatoiminnasta. Lääkäri saattaa tehdä verikokeita munuaistoimintasi selvittämiseksi.
- luiden pehmeneminen (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), joka voi johtua munuaisten tubulussolujen vaurioitumisesta
- rasvamaksa

→**Jos epäilet, että sinulla on jokin näistä vakavista haittavaikutuksista, ota yhteyttä lääkäriin.**

## **Yleisimmät haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (esiintyvät useammalla kuin 1 potilaalla 10 potilaasta):

- huimaus, päänsärky, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- ihottuma (mm. punaiset pisteet tai läiskät, joihin voi liittyä rakkulanmuodostusta ja ihon turvotusta), joka saattaa johtua allergisista reaktioista
- heikotus

*Tutkimuksissa voidaan havaita myös:*

- veren fosfaattiarvojen alenemista
- veren kreatiinikinaasiarvojen suurenemista, mikä voi aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta

## **Muut mahdolliset vaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (esiintyvät enintään 1 potilaalla 10 potilaasta):

- allergiset reaktiot
- koordinaatio- ja tasapainohäiriöt
- huolestuneisuus tai masentuneisuus
- nukkumisvaikeudet, poikkeavat unet, keskittymisvaikeudet, uneliaisuus
- kipu, vatsakipu
- ruoansulatushäiriöt, jotka aiheuttavat epämukavaa oloa aterioiden jälkeen, vatsan turvotus, ilmavaivat
- ruokahaluttomuus
- väsymys
- kutina
- ihon värimuutokset, esim. läiskittäinen ihon tummuminen, joka alkaa usein käsistä tai jalkapohjista

*Tutkimuksissa voidaan havaita myös:*

- alhaisia veren valkosoluarvoja (jotka voivat suurentaa infektioiden riskiä)
- maksa- tai haimaongelmia
- veren rasva-arvojen (triglyseridiarvot), bilirubiiniarvojen tai sokeri-arvojen suurenemista

Seuraavat haittavaikutukset ovat **melko harvinaisia** (esiintyvät enintään 1 potilaalla 100 potilaasta):

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous
- anemia (alhaiset veren punasoluarvot)
- kiertohuimaus, korvissa kuuluva vihellys, sointi tai muu jatkuva ääni
- näön hämärtyminen
- vilunväreet
- miesten rintojen suureneminen
- seksuaalivietin heikkeneminen
- punastuminen
- suun kuivuminen
- ruokahalun voimistuminen

*Tutkimuksissa voidaan havaita myös:*

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- veren kreatiniinipitoisuuden suurenemista
- proteiineja virtsassa
- veren kolesterolipitoisuuden suurenemista

Lihaksen hajoamista, luiden pehmenemistä (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), lihaskipua, lihasheikkoutta ja veren kalium- tai fosfaattipitoisuuden alenemista voi esiintyä munuaisten

tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena.

Seuraavat haittavaikutukset ovat **harvinaisia** (esiintyvät enintään 1 potilaalla 1 000 potilaasta):

- auringonvalon aiheuttama kutiava ihottuma

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös **suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta (säilytettynä alle 25°C).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat efavirensi, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Yksi kalvopäällysteinen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (suksinaattina).
- Tabletin muut aineet ovat:  
*Tabletin ydin:* mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, natriumlauryylisulfaatti, kroskarmelloosinatrium, punainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, natriumstearyylifumaraatti.  
*Tabletin kalvopäällyste:* poly(vinyylialkoholi), makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171), talkki, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean oranssin-vaaleanpunertavia, ovaalinmuotoisia, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin koko: 20 mm x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on pakattu 30 tabletin purkkeihin, joissa on turvasuljin ja kuivausaine, joka suojelee tabletteja kosteudelta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia tai 90 (3 purkkia, joissa kussakin on 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.



**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistajat**

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: + 30 210 6256177

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Krka UK Ltd.  
Tel: +44 (0)207 400 3352

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 13.12.2017**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>