

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi (*efavirenzum*), 200 mg emtritsitabiini (*emtricitabinum*) ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (*tenofovirum disoproxilum*) (suktsinaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka õhukese polümeerikattega tabletid on heleoranžikas-roosad, ovaalsed, kaksikkumerad kaldservadega tabletid. Tableti mõõdud: 20 mm x 11 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuste kombinatsioon. Ravim on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse 1. tüübi viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele (18-aastased ja vanemad), kellel on praegu kasutatava kombineeritud retroviirusvastase raviga saavutatud viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml), mis on püsinud üle kolme kuu. Patsientidel ei tohi olla esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist ühegi eelneva retroviirusvastase ravi kasutamisel ning peab olema teada, et neil ei esinenud enne esimese retroviirusvastase raviskeemi alustamist mutatsioonidega viiruse tüvesid, mis on resistentsed ükskõik millise Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka's sisalduva toimeaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tõestus efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili soodsast raviefektist põhineb peamiselt 48-nädala andmetel kliinilisest uuringust, kus stabiilse viroloogilise supressiooniga patsientidel vahetati kombineeritud retroviirusvastane ravi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili vastu (vt lõik 5.1). Praegu puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamise kohta varem ravi mittesaanud või eelnevalt palju ravimeid saanud patsientidel.

Puuduvad andmed, mis toetaksid efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamist kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravikogemusega arst.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annus jääb vahele ja ravimi võtmise tavapärasest ajast on möödunud on 12 või vähem tundi, siis patsient peab võtma Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't niipea kui võimalik ning seejärel jätkama järgmise annusega raviskeemis ettenähtud ajal. Juhul kui ravimi võtmise tavapärasest ajast on möödunud üle 12 tunni ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu käes, peab patsient jätkama järgmise annusega raviskeemis ettenähtud ajal, ilma et ta võtaks vahelejäänud annust.

Kui patsient oksendab 1 tunni jooksul pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist, tuleb võtta veel üks tablett. Kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist, ei ole vaja teist tabletti võtta.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't soovitatakse manustada tühja kõhuga, sest koos toiduga manustamisel võib suurenedafavirensi ekspositsioon, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Et vähendada efavirensist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid närvisüsteemi poolt, soovitatakse ravimit manustada õhtuti enne magamaheitmist (vt lõik 4.8).

Arvatakse, et pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamist tühja kõhuga on tenofoviiri ekspositsioon (AUC) ligikaudu 30% madalam kui üksikkomponendi, tenofoviirdisoproksiili, võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2). Andmed farmakokineetilise ekspositsiooni languse kliinilise mõju kohta puuduvad. Viroloogilise supressiooniga patsientide puhul on selle languse kliiniline tähtsus eeldatavasti väike (vt lõik 5.1).

Kui näidustatud on ravi lõpetamine Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ühe toimeainega või ühe komponendi annuse muutmine, saab kasutada efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparaate. Palun vt nende ravimite omaduste kokkuvõtet.

Kui ravi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga lõpetatakse, tuleb arvestada efavirensi pika poolväärtusajaga (vt lõik 5.2) ning tenofoviiri ja emtritsitabiini pika intratsellulaarse poolväärtusajaga. Nende näitajate individuaalse varieeruvuse ja resistentsuse tekkeohu tõttu tuleb järgida HIV ravijuhendeid, võttes arvesse ka ravi katkestamise põhjust.

*Annuse kohandamine.* Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't manustatakse koos rifampitsiiniga patsientidele kehakaaluga 50 kg või rohkem, võib kaaluda efavirensi täiendavat manustamist 200 mg ööpäevas (kokku 800 mg) (vt lõik 4.5)

## Erirühmad

### *Eakad*

Eakatele patsientidele tuleb Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

### *Neerukahjustus*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab muutma emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mida ei saa teha kombinatsioontableti kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka farmakokineetikat uuritud. Kergelt maksahaigust (Child-Pugh-Turcotte (CPT) klass A) põdevate patsientide raviks võib kasutada Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tavalist soovitatavat annust (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Patsiente tuleb hoolega jälgida kõrvaltoimete, eriti efavirensiga seotud närvisüsteemi sümptomite suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jäetakse ära HIV ja HBV koinfektsiooniga patsientidel, tuleb neid hoolikalt jälgida hepatiidi ägenemise ilmingute suhtes (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 5.2)

### Manustamisviis

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tabletid tuleb neelata tervelt koos veega üks kord ööpäevas.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete.

Raske maksakahjustus (CPT, klass C) (vt lõik 5.2).

Manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin). Efavirens on konkureeriv tsütokroom P450 (CYP) 3A4 suhtes, mis võib viia metabolismi inhibeerimiseni ja luua tingimused tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks (nt südame rütmihäired, pikenenud sedatsioon ja hingamisdepressioon) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos elbasviiri/grasopreviiriga elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide eeldatava olulise vähenemise tõttu. See mõju on tingitud CYP3A4 või P-gp indutseerimisest efavirensi poolt ning võib viia elbasviiri/grasopreviiri ravitoime kadumiseni (vt lõik 4.5).

Manustamine koos vorikonasooliga. Efavirensi toimel väheneb oluliselt vorikonasooli kontsentratsioon vereplasmas, samal ajal kui vorikonasool põhjustab efavirensi kontsentratsiooni olulist suurenemist vereplasmas. Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on toimeaineid fikseeritud annustes sisaldav kombinatsioonpreparaat, ei saa efavirensi annust muuta (vt lõik 4.5).

Manustamine koos naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürtil sisaldavate taimsete preparaatidega, kuna võib väheneda efavirensi kontsentratsioon vereplasmas ja selle tulemusena ravimi toime nõrgeneda (vt lõik 4.5).

Manustamine patsientidele, kellel on:

- perekonnas esinenud äkksurma või kaasasündinud QTc-intervalli pikendamist EKG-l või mis tahes teine kliiniline seisund, mis teadaolevalt pikendab QTc-intervalli;
- varem esinenud sümptomaatilisi südame rütmihäireid või kliiniliselt oluline bradükardia või südame paispuudulikkus, millega kaasnes vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus;
- rasked elektrolüütide tasakaalu häired, nt hüpokaleemia või hüpomagneemia.

Samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (proarütmikumid).

Sellised ravimid on muu hulgas:

- IA ja III klassi antiarütmikumid;
- neuroleptikumid, antidepressandid;
- teatavad antibiootikumid, sealhulgas mõningad järgmistesse ravimirühmadesse kuuluvad ravimid: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained;
- teatavad mittesedatiivsed antihistamiinsed ained (terfenadiin, astemisool);
- tsisapriid;
- flekainiid;
- teatavad malaariaravimid;
- metadoon (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Manustamine koos teiste ravimitega

Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on fikseeritud kombinatsioonpreparaat, ei tohi seda manustada samaaegselt kumbagi teist sama toimeainet – emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili – sisaldavate ravimpreparaatidega. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võib manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega ainult sel juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Sarnasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini (vt lõik 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav, sest koos tenofoviirdisoproksiiliga manustamisel suureneb oluliselt didanosini ekspositsioon, mis võib suurendada diadnosiiniga seotud kõrvaltoimete tekkimise ohtu (vt lõik 4.5). Harva on kirjeldatud pankreatiidi ja laktatsidoosi juhtusid, mis on mõnikord lõppenud surmaga.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamine koos sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav, sest koos efavirensiga manustamisel võivad väheneda velpatasviiri ja voksilapreviiri plasmakontsentratsioonid, mis omakorda viib sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri ravitoime vähenemiseni (vt lõik 4.5).

Puuduvad andmed Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ohutuse ja efektiivsuse kohta kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega.

Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### Üleminek PI-põhiselt retroviirusvastaselt raviskeemilt

Praegu olemasolevad andmed osutavad trendile, et proteaasi inhibiitorit sisaldava (PI-põhise) raviskeemi asendamisel Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga võib patsientidel nõrgeneda ravivastus (vt lõik 5.1). Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida viiruskoopiate arvu suurenemise ning kuivõrd efavirensi ja proteaasi inhibiitorite ohutusprofiilid erinevad, ka kõrvaltoimete suhtes.

### Oportunistlikud infektsioonid

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused, mistõttu nad peavad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

### HIV ülekandumine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhenditele.

### Toidu mõju

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamisel koos toiduga võib suureneda efavirensi ekspositsioon (vt lõik 5.2), mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.8). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't soovitatakse võtta tühja kõhuga, eelistatavalt magamamineku ajal.

## Maksahaigus

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetika, ohutus ja efektiivsus olulise maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja seda ei soovitata kasutada mõõduka maksakahjustusega patsientidel ebapiisavate andmete tõttu (vt lõik 5.2). Kuna efavirens metaboliseerub peamiselt CYP-süsteemi kaudu, peab olema ettevaatlik Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamisel kerge maksakahjustusega patsientidele. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida efavirensi kõrvaltoimete, eriti närvisüsteemi sümptomite suhtes. Maksahaiguse hindamiseks tuleb regulaarselt teostada laboratoorseid analüüse (vt lõik 4.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombineeritud ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte või seerumi transaminaaside aktiivsusepüsiv suurenemine enam kui 5 korda üle normivahemiku ülempiiri, peab kaaluma Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi jätkamisest saadavat kasu ja võimalikke riske märkimisväärse maksakahjustuse tekkeks. Nendel patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kes saavad teisi hepatotoksilise toimega ravimeid, soovitatakse jälgida ka maksaensüümide aktiivsust.

### *Maksanähud*

Müügijärgsed teated maksapuudulikkuse kohta puudutavad patsiente, kellel ei olnud varasemat maksahaigust või muid tuvastatavaid riskifaktoreid (vt lõik 4.8). Ka patsientidel, kellel puuduvad eelnevad maksafunktsiooni häired ja teised riskifaktorid, tuleb maksaensüümide aktiivsust jälgida.

### *Kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga HIV patsiendid*

CART-i saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks.

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga (HBV) patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks järgima ajakohaseid HIV-ravi juhendeid.

Samaaegse B- või C-hepatiidi viiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kroonilise HBV-infektsiooni ravis ei ole Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Farmakodünaamilistes uuringutes on näidatud, et emtritsitabiin ja tenofovir eraldi ning kombinatsioonis omavad HBV vastast toimet (vt lõik 5.1). Piiratud kliiniline kogemus osutab, et emtritsitabiinil ja tenofoviirdisoproksiilil on HBV vastane toime, kui seda kasutatakse retroviirusvastases kombinatsioonravis HIV-infektsiooni kontrollimiseks. Ravi katkestamine Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga võib HIV-i ja HBV-ga koinfektsiooniga patsientidel olla seotud hepatiidi ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsientidel tuleb Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt neli kuud pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ravi lõpetamist. Vajadusel võib taasalustada B-hepatiidi vastast ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole ravi katkestamine soovitatav, kuna ravijärgne hepatiidi ägenemine võib viia maksapuudulikkuseni.

### QTc-intervalli pikenemine

Efavirensi kasutamisel on täheldatud QTc-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Suurenenud *torsade de pointes* riskiga või teadaolevalt *torsade de pointes* riski põhjustavaid ravimeid kasutavate patsientide puhul tuleb kaaluda efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilile alternatiivsete ravimite kasutamist.

## Psühhiaatrilised sümptomid

Efavirensiga ravitud patsientidel on esinenud psüühikahäireid. Eelneva psüühikahäirete anamneesiga patsientidel on raskete psüühikahäirete esinemise tõenäosus suurem. Eeskätt rasket depressiooni esines sagedamini depressiooni anamneesiga patsientidel. Turuletulekujärgselt on teatatud raskest depressioonist, surmast suitsiidi läbi, luulumõtete tekkest, psühhoositaolisest käitumisest ja katatooniast. Patsientidele tuleb anda nõu, et nad võtaksid kohe ühendust arstiga, kui neil tekivad raske depressiooni, psühhoosi või suitsidaalse käitumise sümptomid. Arst saab hinnata sümptomite seost efavirensi kasutamisega ning otsustab, kas ravi jätkamisega seotud risk ületab ravist saadava kasu (vt lõik 4.8).

## Närvisüsteemi sümptomid

Patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes 600 mg efavirensi ööpäevas, esines sageli järgnevaid kõrvaltoimeid (kuid mitte ainult): pearinglus, unetus, unisus, keskendumishäired ning ebataavalised unenäod. Pearinglust täheldati ka emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes. Peavalu on kirjeldatud emtritsitabiini kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Efavirensiga seotud närvisüsteemi sümptomid algavad tavaliselt esimesel või teisel ravipäeval ning mööduvad tavaliselt 2...4 nädala pärast. Patsiente tuleb informeerida, et need tavalised sümptomid mööduvad tõenäoliselt ravi jätkudes ning nendele ei järgne harvem esinevaid psühhiaatrilisi sümptomeid.

## Krambihood

Efavirensi saavatel patsientidel on täheldatud krampide teket, seda tavaliselt eelneva krampide anamneesiga patsientidel. Patsientidel, kes saavad samaaegset krambivastast ravi peamiselt maksas metaboliseeruvate preparaatidega, nt fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal, võib olla vaja perioodiliselt jälgida ravimite kontsentratsiooni vereplasmas. Ravimi koostoimete uuringus vähenes koos efavirensiga manustatud karbamasepiini kontsentratsioon vereplasmas (vt lõik 4.5). Krambihoogude anamneesiga patsientide puhul peab olema ettevaatlik.

## Neerukahjustus

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <50 ml/min). Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab korrigeerima emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili annust, mida ei saa teha kombinatsioonitabeli kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud ravi nefrotoksiliste ravimitega. Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine koos nefrotoksiliste ravimitega (nt aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir, interleukiin-2) on vältimatu, tuleb neerufunktsiooni kontrollida kord nädalas (vt lõik 4.5).

Tenofoviirdisoproksiiliga ravitavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't manustatakse koos MSPVAdega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Kliinilises praktikas on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni häireid, suurenenud kreatiini kontsentratsiooni, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (sh Fanconi sündroom, vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada kreatiini kliirens ja jälgida ka neerufunktsiooni (kreatiini kliirens ja seerumi fosfaadisaldus) kahe kuni nelja ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel neerufunktsiooniga seotud riskifaktoriteta patsientidel. Neerufunktsiooni häire anamneesi või tekkeohuga patsientidel on nõutav kontrollida neerufunktsiooni sagedamini.

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min ükskõik millisel Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on kombinatsioonpreparaat ning selle üksikkomponentide manustamisintervalli ei ole võimalik muuta, tuleb Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga ravi katkestada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min või seerumi fosfaadisaldus < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata. Kui näidustatud on ravi lõpetamine Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ühe toimeainega või ühe komponendi annuse muutmise, saab kasutada efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparaate.

### Mõju luustikule

144 nädalat kestnud kontrollrühmaga kliinilises uuringus, mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravigrupis reieluukaela ja lülisamba luu mineraalse tiheduse vähest langust. Lülisamba luu mineraalse tiheduse langus ja luu biomarkerite muutused olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravigrupis 144. nädalal. Reieluukaela luu mineraalse tiheduse langus oli kuni 96 nädalani selles grupis oluliselt suurem. Siiski ei täheldatud 144 nädala jooksul luumurdude suurenenud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta.

Muudes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT (luu mineraalne tihedus) vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Suure luumurruriskiga, osteoporoosiga patsientidel tuleb kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luude väärareng (põhjustab harva luumurde) võib olla seotud neeru proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8). Luukahjustuse kahtluse korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

### Nahareaktsioonid

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili üksikkomponentide kasutamisel on kirjeldatud kerget kuni mõõdukat nahalöövet. Efavirensiga seotud lööve taandub tavaliselt ravi ajal. Sobivad antihistamiinikumid ja/või glükokortikosteroidid võivad parandada ravimi talutavust ja kiirendada lööbe kadumist. Vähem kui 1%-l efavirensiga ravitud haigetest on kirjeldatud raske lööbe teket (villide, mädase ketenduse ja haavanditega) (vt lõik 4.8). Multiformse erüteemi ja Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli 0,1%. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamine tuleb lõpetada raske lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskestade haaratus või palavik. Andmeid efavirensiga ravitud patsientide kohta, kes katkestasid muude NNRTI klassi kuuluvate retroviirusvastaste ravimite kasutamise, on piiratud. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei soovitata patsientidele, kellel on tekkinud NNRTI võtmise ajal eluohtlik nahareaktsioon (nt Stevensi-Johnsoni sündroom).

### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet



Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonია, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad *in utero* kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

#### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

#### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist CART-i saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada arsti poole pöördumist, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

#### HIV-1 infektsiooni mutatsioonidega patsiendid

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel esineb K65R, M184V/I või K103N mutatsioon (vt lõigud 4.1 ja 5.1).

#### Eakad

Efavirenz/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamist üle 65-aastastel patsientidel ei ole uuritud. Eakatel patsientidel on suurem maksa- või neerufunktsiooni nõrgenemise tõenäosus ja seepärast peab eakate patsientide ravimisel Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

#### Natrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, võivad selle kasutamisel ilmnedä koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud nende toimeainetega on läbi viidud ainult

täiskasvanutel.

Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on fikseeritud kombinatsioonpreparaat, ei tohi seda manustada samaaegselt kumbagi teist sama toimeainet – emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili – sisaldavate ravimpreparaatidega. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võib manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega ainult sel juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Sarnasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Efavirens on *in vivo* CYP3A4, CYP2B6 ja UGT1A1 indutseerija. Nende ensüümide substraatideks olevate ühendite plasmakontsentratsioonid võivad efavirensiga koosmanustamisel väheneda. Efavirens võib olla CYP2C19 ja CYP2C9 indutseerija; kuid *in vitro* on täheldatud ka inhibeerimist ja nende ensüümide substraatidega koosmanustamise summaarne toime ei ole teada (vt lõik 5.2).

Efavirensi ekspositsioon võib suureneda selle koosmanustamisel CYP3A4 või CYP2B6 aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt ritonaviir) või toiduga (nt greibimahl). Neid ensüüme indutseerivad ühendid või taimsed preparaadid (nt hõlmikpuu ekstraktid ja liht-naistepuna) võivad vähendada efavirensi kontsentratsioone vereplasmas. Kasutamine koos liht-naistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Farmakokineetiliste koostoimete uuringutes *in vitro* ja kliinilistes katsetes on näidatud, et võimalus CYP poolt vahendatud koostoimeteks emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ning teiste ravimite vahel on väike.

#### Mõju kannabinooidide uuringutele

Efavirens ei seonu kannabinooidide retseptoritega. Mõnede skriinimistestide puhul on esinenud teateid väärpositiivsetest uriinipõhise kannabinooidide testi tulemustest nii nakatumata kui HIV-nakkusega osalenutel, kes said efavirensi. Sellistel juhtudel on soovitatav teha kinnitavad testid spetsiifilisema meetodiga, näiteks gaaskromatograafia/mass-spektromeetriaga.

#### Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi manustada samaaegselt terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin), kuna nende ravimite metabolismi inhibeerimine võib esile kutsuda raskeid, eluohtlikke kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3).

#### *Elbasviir/grasopreviir*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

#### *Vorikonasool*

Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste koosmanustamine on vastunäidustatud. Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on toimeaineid fikseeritud annustes sisaldav kombinatsioonpreparaat, ei saa efavirensi annust muuta, mistõttu ei tohi vorikonasooli ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't samaaegselt manustada (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

#### *Naistepuna ürt (Hypericum perforatum)*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja naistepuna ürdi või naistepuna ürtil sisaldavate taimsete preparaatide samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Naistepuna ürtil samaaegsel kasutamisel võib efavirensi plasma kontsentratsioon väheneda. See on tingitud ravimeid metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude induktsioonist naistepuna toimel. Kui patsient

juba võtab naistepunaürti, tuleb naistepunaürdi manustamine lõpetada ning kontrollida viiruse taset ja võimalusel efavirensi taset. Efavirensi tase või suurenda naistepuna ürdi kasutamise lõpetamisel. Naistepuna ürdi indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

*QT-intervalli pikendavad ravimid.* Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine on vastunäidustatud samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli ja võivad põhjustada *torsade de pointes* tekkimist, näiteks: IA ja III rühma antiarütmikumid, neuroleptikumid ja antidepressandid, teatavad antibiootikumid, k.a mõned ravimid, mis kuuluvad makroliidide, fluorokinolonide, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastaste ainete ravimrühmadesse, teatavad mittesedatiivsed antihistamiinsed ained (terfenadiin, astemisool), tsisapriid, flekainiid, teatavad malaariaravimid ja metadoon (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

*Atasanaviir/ritonaviir*

Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust atasanaviiri/ritonaviiri kasutamisel kombinatsioonis efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga. Seetõttu ei ole atasanaviiri/ritonaviiri ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samaaegne manustamine soovitatav (vt tabel 1).

*Didanosiin*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 1).

*Sofosbuviiir/velpatasviir ja sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 1).

*Neerude kaudu erituvad ravimid*

Emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad peamiselt neerude kaudu, seetõttu võib Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamisel koos neerufunktsiooni vähendavate või aktiivse tubulaarsekretsiooni pärast konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurenda emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt manustatud ravimite kontsentratsioon seerumis.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksiliste ravimite samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Mõned näited (kuid mitte ainult) on aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (vt lõik 4.4).

Teised koostoimed

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili või selle toimeaine(te) koostoimed teiste ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”, kaks korda ööpäevas kui “b.i.d.”, üks kord ööpäevas kui “q.d.” ja iga 8 tunni järel kui “q8h”). Võimalusel on sulgudes toodud 90% usaldusvahemikud.

**Tabel 1. Koostoimed efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili või selle üksikute toimeainete ja teiste ravimite vahel**

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
--------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>INFEKTSIOONIVASTASED</b>		
<b>RAVIMID</b>		
<b>HI-viiruse vastased ravimid</b>		
<b>Proteaasi inhibiitorid</b>		
Atasnaviir/ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atasnaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 42...↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50...↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46...↑ 10) Atasnaviiri/ritonaviiri manustamisel koos tenofoviiriga suurenes tenofoviiri ekspositsioon. Tenofoviiri suurema kontsentratsiooniga võivad kaasneda tenofoviiriga seotud kõrvaltoimed, sh neerufunktsiooni häired.	Atasnaviiri/ritonaviiri ja Efavirenz/Emtricitabine/Teno fovir disoproxil Krka koosmanustamist ei soovitata.
Atasnaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., kõiki võtta koos toiduga)	Atasnaviir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% to ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 to ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 to ↓ 51)	
Atasnaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., kõiki võtta koos toiduga)	Atasnaviir (pm): AUC: ↔** (↓ 10% to ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔** (↓ 5% to ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%** (↓ 16 to ↑ 49) (CYP3A4 induktsioon). * Võrreldes atasnaviiri 300 mg /ritonaviiri 100 mg q.d. õhtul ilma efavirensita. See atasnaviiri C <sub>min</sub> tõus võib mõjutada atasnaviiri efektiivsust negatiivselt. ** põhineb varasemal võrdlusel. Efavirensi manustamine koos atasnaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav.	
Atasnaviir/ritonaviir/ emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  *väiksem kui soovitatud annus; soovitatavate annustega eeldatakse sarnaseid tulemusi	Darunaviir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 indutseerimine)  Efavirens: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 inhibeerimine)	Efavirenz/Emtricitabine/Teno fovir disoproxil Krka manustamisel koos darunaviiri/ritonaviiriga 800/100 mg üks kord päevas võib darunaviiri C <sub>min</sub> muutuda suboptimaalseks. Efavirenz/Emtricitabine/Teno fovir disoproxil Krka kasutamisel koos darunaviiri/ritonaviiriga tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda päevas manustamise raviskeemi. Darunaviiri/ritonaviiri tuleb kasutada ettevaatlikult Efavirenz/Emtricitabine/Teno fovir disoproxil Krka'ga kombineeritult. Vt allpool ritonaviiri rida. Neerufunktsiooni jälgimine võib olla näidustatud – eriti patsientidel, kellel on eelnev süsteemne või neeruhaigus või nefrotoksilisi ravimeid manustavate patsientide puhul.

Darunaviir/ritonaviir/tenofoviir-disoproksiil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)  * väiksem kui soovitatud annus	Darunaviir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	
Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud. Erinevate eliminatsiooniradade tõttu koostoimet ei eeldata.	
Fosamprenaviir/ritonaviir/efavirens (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja fosamprenaviiri/ritonaviiri võib koos manustada ilma annust kohandamata. Vt ritonaviiri rida allpool.
Fosamprenaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Fosamprenaviir/ritonaviir/tenofoviir-disoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Indinaviir/efavirens (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Indinaviir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 kuni ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40%  Sarnast indinaviiri ekspositsiooni vähenemist täheldati, kui indinaviir 1000 mg q8h manustati koos efavirens 600 mg q.d. (CYP3A4 indutseerimine) Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga, vt lõik ritonaviiri kohta allpool.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust indinaviiri kasutamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga. Kuigi indinaviiri kontsentratsiooni languse kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud, tuleb täheldatud farmakokineetilise koostoime ulatust arvesse võtta raviskeemi valikul, mis sisaldab nii efavirensi (Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka komponent) kui indinaviiri.
Indinaviir/emtritsitabiin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinaviir/ tenofoviirdisoproksiil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

Lopinaviir/ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↑ 32% (↑ 25...↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37...↑ 66)  Suuremad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete, sh neerufunktsiooni häirete sagenemist.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust lopinaviiri/ritonaviiri kasutamisel koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga. Lopinaviiri/ritonaviiri manustamist koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga ei soovitata.
Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens  Lopinaviiri/ritonaviiri tabletid/efavirens (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Oluline vähenemine, mistõttu on vajalik lopinaviiri/ritonaviiri annuse korrigeerimine. Kasutamisel kombinatsioonis efavirensi ja kahe NRTIga saavutati 533/133 mg lopinaviiri/ritonaviiri (pehmekapslite) kaks korda päevas manustamisel sarnased lopinaviiri plasmakontsentratsioonid nagu lopinaviiri/ritonaviiri (pehmekapslite) 400/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel ilma efavirensita (varasemad andmed).  Lopinaviiri kontsentratsioonid: ↓ 30-40%  Lopinaviiri kontsentratsioonid: sarnaselt lopinaviirile/ritonaviirile 400/100 mg kaks korda päevas ilma efavirensita. Lopinaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine on vajalik, kui manustatakse koos efavirensiga. Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga, vt lõik ritonaviiri kohta allpool.	
Lopinaviir/ritonaviir/ emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Ritonaviir/efavirens (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonaviir: Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33) Õhtune AUC: ↔ Hommikune C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 to ↑ 38) Õhtune C <sub>max</sub> : ↔ Hommikune C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9...↑ 86) Õhtune C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3...↑ 50)  Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10...↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7...↑ 46) (CYP-vahendatud oksüdatiivse metabolismi inhibeerimine)  Kui efavirensi manustati koos ritonaviiriga annuses 500 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas, ei olnud see kombinatsioon hästi talutav (tekkisid nt pearinglus, iiveldus, paresteesia ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine). Puuduvad piisavad andmed efavirensi talutavuse kohta koos väikeses annuses ritonaviiriga (100 mg üks või kaks korda ööpäevas).	600 mg ritonaviiri annuste manustamist koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga ei soovitata. Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't kasutatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga, tuleb arvesse võtta efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise võimaliku võimaliku farmakodünaamilise koostoime tagajärjel.
Ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Sakvinaaviir/ritonaviir/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga, vt lõik ritonaviiri kohta eespool.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust sakvinaaviiri/ritonaviiri kasutamisel koos
Sakvinaaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos ritonaviiriga potentsseeritud sakvinaaviiriga ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga. Saquinaaviir/ritonaviiri kasutamine koos
Sakvinaaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga ei ole soovitatav. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine kombinatsioonis sakvinaaviiri kui ainsa proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.
<b>CCR5 antagonist</b>		
Maravirok/efavirens (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 kuni ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 kuni ↓ 62)  Efavirensi kontsentratsioone ei ole mõõdetud, toimet ei eeldata.	Vt maravirokit sisaldava ravimi omaduste kokkuvõtet.
Maravirok/tenofoviir-disoproksiil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviiri kontsentratsioone ei ole mõõdetud, toimet ei eeldata.	
Maravirok/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Integraasi inhibiitor</b>		
Raltegraviir/efavirens (400 mg ühekordne annus /-)	Raltegraviir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 induktsioon)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja raltegraviir võib koos manustada ilma annuse kohandamiseta.
Raltegraviiri/tenofoviir-disoproksiil (400 mg b.i.d./-)	Raltegraviir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (koostoime mehhanism teadmata)  Tenofoviir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>□□□</sub> : ↓ 23%	
Raltegraviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>NRTId ja NNRTId</b>		
NRTId/efavirens	Ei ole läbi viidud spetsiifilisi koostoimete uuringuid efavirensi ja NRTIdega peale lamivudiini, sidovudiini ja tenofoviirdisoproksiili. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole leitud ja ei oodata, kuna NRTId metaboliseeruvad erineval viisil kui efavirens ning ei konkureeri tõenäoliselt samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniradade pärast.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka komponendi, lamivudiini ja emtritsitabiini sarnasuse tõttu ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't samaaegselt koos lamivudiiniga manustada (vt lõik 4.4).

NNRTId/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna kahe NNRTI kasutamine ei osutunud efektiivsuse ja ohutuse seisukohast kasulikuks, ei soovitata Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja mõne teise NNRTI koosmanustamist.
Didanosiin/ tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos didanosiiniga suureneb didanosiooni süsteemne ekspositsioon 40...60%, mis võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Harva on kirjeldatud pankreatiidi ja laktatsidoosi juhtusid, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni 400 mg ööpäevas koosmanustamist on seostatud CD4-rakkude arvu olulise vähenemisega, mis võib olla tingitud rakusisestest koostoimetest, mille tulemusena suureneb fosforüülitud (st aktiivse) didanosiooni sisaldus. Didanosiooni annuse vähendamist 250 mg-ni koos tenofoviirdisoproksiiliga manustamisel on seostatud viroloogilise ravivastuse puudumise suure esinemissagedusega mitmete uuritud kombinatsioonide puhul.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Didanosiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	
Didanosiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud	
<b>C-hepatiidi viiruse vastased ained</b>		
Elbasviir/grasopreviir + efavirens	Elbasviir: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (CYP3A4 või P-gp induksioon - mõju elbasviirile)  Grasopreviir: AUC: ↓ 83% C <sub>max</sub> : ↓ 87% (CYP3A4 või P-gp induksioon - mõju grasopreviirile)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile (vt lõik 4.3 ja tabel 1). See kadu on tingitud elbasviiri/grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest, mille põhjustab CYP3A4 või P-gp induksioon. Vt rohkem teavet elbasviiri/grasopreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.



<p>Botsepreviir/efavirens (800 mg iga 8 tunni järel / 600 mg 1 kord ööpäevas)</p>	<p>Botsepreviir: AUC: ↔ 19%* C<sub>max</sub>: ↔ 8% C<sub>min</sub>: ↓ 44%</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ 20% C<sub>max</sub>: ↔ 11% (CYP3A indutseerimine – toime botsepreviirile) *0–8 tundi</p> <p>Toime puudub (↔) tähendab keskmise hinnangulise suhte vähenemist ≤ 20% või keskmise hinnangulise suhte suurenemist ≤ 25%.</p>	<p>Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ühe komponendi efavirensiga koos manustamisel vähenesid botsepreviiri madalaimad plasmakontsentratsioonid. Sellisel puhul täheldatud botsepreviiri madalaimate kontsentratsioonide vähenemise kliinilist tähendust ei ole otseselt hinnatud.</p>
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>

<p>Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 kuni ↑ 143)</p>	<p>Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri võib vähendada velpatasviiri ja voksilapreviiri plasmakontsentratsioone. Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg 1 kord ööpäevas) + Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg 1 kord ööpäevas)</p>	<p>Koostoimet on uuritud ainult sofosbuviiiri/velpatasviiriga.</p> <p><i>Eeldatav:</i> Voksilapreviir: ↓</p>	
<p>Sofosbuviiir (400 mg 1 kord ööpäevas) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg 1 kord ööpäevas)</p>	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võib manustada koos sofosbuviiiriga annust kohandamata.</p>

Simepreviir/efavirens (150 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simepreviir: AUC: ↓ 71% (↓ 67...↓ 74) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 46...↓ 56) C<sub>min</sub>: ↓ 91% (↓ 88...↓ 92)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Toime puudumine (↔) vastab keskmise hinnangulise suhte langusele ≤ 20% või keskmise hinnangulise suhte tõusule ≤ 25%. (CYP3A4 indutseerimine)</p>	<p>Simepreviiri manustamisel koos efavirensiga, mis on ravimi</p> <p>Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka üks komponent, langes oluliselt simepreviiri plasmakontsentratsioon, mille põhjustas CYP3A indutseerimine efavirensi poolt. Selle koostoime tõttu võib väheneda simepreviiri ravitoime. Simepreviiri manustamine koos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krkaga ei ole soovitatav.</p>
Simepreviir/emtritsitabiin	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised, sest simepreviir ja emtritsitabiin erituvad erinevate organite kaudu.</p>	
Simepreviir/ tenofoviirdisoproksiil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Simepreviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Toime puudumine (↔) vastab keskmise hinnangulise suhte langusele ≤ 20% või keskmise hinnangulise suhte tõusule ≤ 25%.</p>	
<b>Antibiootikumid</b>		
Klaritromütsiin/efavirens (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46) C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15...↓ 35)</p> <p>Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit: AUC: ↑ 34% (↑ 18...↑ 53) C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32...↑ 69)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3...↑ 19) (CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>46%-l nakkuseta vabatahtlikest tekkis efavirensi ja klaritromütsiini saamise ajal nahalööve.</p>	<p>Klaritromütsiini plasmakontsentratsiooni muutuste kliiniline tähtsus on teadmata. Kaaluda võib alternatiivsete ravimite (nt asitromütsiini) kasutamist.</p> <p>Ei ole uuritud teiste makroliid-antibiootikumide (nt erütromütsiini) kasutamist koos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga.</p>
Klaritromütsiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Klaritromütsiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Mükobakterite vastased ravimid</b>		

Rifabutiin/efavirens (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutiin: AUC: ↓ 38% (↓ 28...↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31...↓ 56)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24...↑ 1) (CYP3A4 indutseerimine)	Koos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel peab rifabutiini ööpäevast annust suurendama 50%. Raviskeemide puhul, kus rifabutiini manustatakse 2 või 3 korda nädalas koos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga, kaaluda rifabutiini annuse kahekordistamist. Annuse sellise kohandamise kliinilist toimet ei ole küllaldaselt hinnatud. Annuse kohandamisel tuleb arvestada individuaalset taluvust ja viroloogilist ravivastust (vt lõik 5.2).
Rifabutiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rifabutiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rifampitsiin/efavirens (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15...↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11...↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) (CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)	Kui Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't manustatakse patsientidele kehakaaluga 50 kg või rohkem koos rifampitsiiniga, võib täiendav 200mg/päevas (kokku 800 mg) efavirensit anda samasuguse ekspositsiooni, mis päevane 600 mg efavirensi annus ilma rifampitsiinita manustades.
Rifampitsiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampitsiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Selle annuse kohandamise kliinilist toimet ei ole küllaldaselt hinnatud. Annuse kohandamist kaaludes tuleb arvestada individuaalse taluvuse ja viroloogilise vastusega (vt lõik 5.2). Koos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel ei ole vaja rifampitsiini annust muuta.
Rifampitsiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Seentevastased ravimid</b>		
Itrakonasool/efavirens (200 mg b.i.d./mg 600 q.d.)	Itrakonasool: AUC: ↓ 39% (↓ 21...↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20...↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27...↓ 58) (itrakonasooli kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine)  Hüdroksüitrakonasool: AUC: ↓ 37% (↓ 14...↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12...↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18...↓ 60)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Kuna itrakonasooli kasutamisele koos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel pole annusesoovitusi, tuleb kaaluda alternatiivse seentevastase ravi kasutamist.
Itrakonasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Itrakonasool/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Posakonasool/efavirens (-/400 mg q.d.)	Posakonasool: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G induksioon)	Samaaegset posakonansooli ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamist tuleb vältida, välja arvatud siis, kui patsiendil saavutatav kasu ületab riski.
Posakonasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Posakonasool/tenofoviir- disoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vorikonasool/efavirens (200mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61%  Efavirens: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (oksidatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)  Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).	Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on fikseeritud annuste kombinatsioonpreparaat, ei ole võimalik efavirensi annust muuta, mistõttu ei saa vorikonasooli ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't samaaegselt manustada.
Vorikonasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vorikonasool/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Malaariavastased ained</b>		
Artemeeter/lumefantriin/efavirens (20/120 mg tablett, 6 annust 3 päeva jooksul, igas annuses 4 tabletti / 600 mg üks kord ööpäevas)	Artemeeter: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21%  Dihüdroartemisiniin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38%  Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔  Efavirens: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Artemeetri, dihüdroartemisiniini või lumefantriini kontsentratsioonide vähenemisel võib malaariavastane efektiivsus väheneda, mistõttu on soovitatav olla Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja artemeetri/lumefantriini tablettide koos manustamisel ettevaatlik.
Artemeeter/lumefantriin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Artemeeter/lumefantriin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg ühekordne annus/600 mg päevas)	Atovakuoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 kuni ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 kuni ↓ 61)  Proguaniil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 kuni ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakuooni/proguaniili samaaegset manustamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga tuleb vältida.
Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/ emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin/efavirens (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamasepiin: AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15...↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24...↓ 44)  Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15...↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41...↓ 53) (karbamasepiini kontsentratsiooni langus: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni langus: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine) Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste koosmanustamist ei ole uuritud.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja karbamasepiini kooskasutamise kohta ei saa annusesoovitust anda. Kaaluda tuleb alternatiivse antikonvulsandi kasutamist. Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni tuleb regulaarselt kontrollida.
Karbamasepiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Karbamasepiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikonvulsandid, mis on CYP isosüümide substraadid	Ei ole uuritud koostoimeid efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga. Efavirensi toimel võib suureneda või väheneda fenütoiini, fenobarbitaali või teiste antikonvulsantide, mis on CYP isosüümide substraadid, plasmakontsentratsioon.	Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't manustatakse koos antikonvulsandiga, mis on CYP isosüümide substraat, tuleb regulaarselt kontrollida antikonvulsandi sisaldust.
Valproehape/efavirens (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Kliiniliselt olulist toimet efavirensi farmakokineetikale ei ole. Piiratud andmete alusel võib arvata, et valproehappe farmakokineetikale olulist kliinilist mõju ei ole.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ja valproehapet saab koos manustada ilma annuse kohandamiseta. Patsiente tuleb jälgida krampide kontrollimiseks.
Valproehape/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Valproehape/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vigabatriin/efavirens Gabapentiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest vigabatriin ja gabapentiin erituvad muutumatul kujul uriiniga ning ei konkureeri tõenäoliselt efavirensiga samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniradade pärast.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võib koos vigabatriini või gabapentiiniga manustada ilma annust muutmata.
Vigabatriin/emtritsitabiin Gabapentiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vigabatriin/ tenofoviirdisoproksiil Gabapentiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
Varfariin/efavirens Atsenokumarool/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud. Varfariini või atsenokumarooli plasmakontsentratsioon ja mõju on potentsiaalselt suurenenud või vähenenud efavirensi tõttu.	Varfariini või atsenokumarooli annuse kohandamine võib olla vajalik koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel.
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<b>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)</b>		

Sertraliin/efavirens (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraliin: AUC: ↓ 39% (↓ 27...↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15...↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31...↓ 58)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6...↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel peab sertraliini annuse suurendamisel lähtuma kliinilisest ravivastusest.
Sertraliin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Sertraliin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Paroksetiin/efavirens (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroksetiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja paroksetiini koosmanustamisel ei ole vaja annust muuta.
Paroksetiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Paroksetiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fluoksetiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna fluoksetiini on sarnane metaboolne profiil nagu paroksetiini, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, on fluoksetiini puhul oodata sarnast koostoime puudumist.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja fluoksetiini koosmanustamisel ei ole vaja annust muuta.
Fluoksetiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fluoksetiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Norepinefriin ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor</b>		
Bupropioon/efavirens [150 mg ühekordne annus (püsivalt vabastav)/600 mg üks kord ööpäevas]	Bupropioon: AUC: ↓ 55% (↓ 48 kuni ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 kuni ↓ 47)  Hüdroksübupropioon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 kuni ↑ 80) (CYP2B6 indutseerimine)	Bupropiooni annuse suurendamisel tuleb lähtuda kliinilisest ravivastusest, kuid bupropiooni maksimaalset soovitatavat annust ei tohi ületada. Efavirensi annuse kohandamine ei ole vajalik.
Bupropioon/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Bupropioon/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>KARDIOVASKULAARSED RAVIMID</b>		
<b>Kaltsiumikanali blokaatorid</b>		

Diltiaseem/efavirens (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Diltiaseem: AUC: ↓ 69% (↓ 55...↓ 79) C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50...↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44...↓ 75)</p> <p>Desatsetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 75% (↓ 59...↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57...↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44...↓ 75)</p> <p>N-monodesmetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7...↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52)</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5...↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6...↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1...↑ 26) (CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>Efavirensi farmakokineetiliste parameetrite suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks.</p>	Koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel peab diltiaseemi annuse korrigeerimisel lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt diltiaseemi ravimi omaduste kokkuvõte).
Diltiaseem/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Diltiaseem/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Verapamiil, felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Ei ole uuritud koostoimeid efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga. Kui efavirensi manustatakse koos kaltsiumikanali blokaatoriga, mis on CYP3A4 ensüümi substraat, võib väheneda kaltsiumikanali blokaatori plasmakontsentratsioon.	Koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustatud kaltsiumikanali blokaatorite annuse korrigeerimisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt kaltsiumikanali blokaatori ravimi omaduste kokkuvõte).
<b>VERE LIPIIDIDESISALDUST VÄHENDAVAD RAVIMID</b>		
<b>HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid</b>		
Atorvastatiin/efavirens (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatiin: AUC: ↓ 43% (↓ 34...↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1...↓ 26)</p> <p>2-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 35% (↓ 13...↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0...↓ 23)</p> <p>4-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 4% (↓ 0...↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9...↓ 51)</p> <p>Kõik aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid: AUC: ↓ 34% (↓ 21...↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2...↓ 26)</p>	Kolesteroolitaset tuleb regulaarselt mõõta. Atorvastatiini taseme kohandamine võib olla vajalik koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel (vt atorvastatiini ravimi omaduste kokkuvõte).
Atorvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Atorvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Pravastatiin/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatiin: AUC: ↓ 40% (↓ 26...↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59...↑ 12)	Kolesteroolitaset tuleb regulaarselt mõõta. Pravastatiini taseme kohandamine võib olla vajalik koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel (vt pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõte).
Pravastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Pravastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	



Simvastatiin/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatiin: AUC: ↓ 69% (↓ 62...↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63...↓ 79)</p> <p>Simvastatiinhape: AUC: ↓ 58% (↓ 39...↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32...↓ 58)</p> <p>Kõik aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid: AUC: ↓ 60% (↓ 52...↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62% (↓ 55...↓ 78) (CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>Efavirensi manustamine koos atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei muutnud efavirensi AUC ega C<sub>max</sub> väärtusi.</p>	<p>fovir disoproxil Krka'ga manustamisel (vt simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõte).</p> <p>Kolesteroolitaset tuleb regulaarselt mõõta. Simvastatiini taseme kohandamine võib olla vajalik koos Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga manustamisel (vt simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõte).</p>
Simvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Simvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rosuvastatiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Rosuvastatiin ekskreeteeritakse suures osas muutumatuna <i>faeces</i> 'ega, seega koostoimet efavirensiga ei eeldada.	Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ja rosuvastatiini saab manustada ilma annust kohandamata.
Rosuvastatiin/emtricitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rosuvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Suukaudne: Etinüülöstradiol+norgestimaat/efavirens (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Etinüülöstradiol: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 8% (↑ 14 to ↓ 25)</p> <p>Norelgestromiin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 to ↓ 67) C<sub>max</sub>: ↓ 46% (↓ 39 to ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 82% (↓ 79 to ↓ 85)</p> <p>Levonorgestreel (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 to ↓ 87) C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 to ↓ 83) C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 to ↓ 90) (metabolismi indutseerimine)</p> <p>Efavirens: kliiniliselt oluline koostoime puudub. Nende toimete kliiniline olulisus ei ole teada.</p>	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele peab kasutama efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Etinüülöstradiol/tenofoviirdisoproksiil (-/245 mg q.d.)	<p>Etinüülöstradiol: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
Norgestimaat/etinüülöstradiol/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Süstimine: Depoo-medroksüprogesteroon- atsetaat (DMPA)/efavirens (150 mg IM ühekordne DMPA annus)	3 kuu pikkuses ravimite koostoime uuringus ei leitud olulisi erinevusi MPA farmakokineetilistes parameetrites patsientide puhul, kes said efavirensi sisaldavat retrovirusvastast ravi ja patsientide puhul, kes seda ei saanud. Sarnased tulemused esinesid ka teistel uurijatel, kuigi MPA plasma tasemed varieerusid teises uuringus rohkem. Mõlemas uuringus jäi plasma progesterooni tase madalaks koos ovulatsiooni pärssimisega nii efavirensi kui ka DMPA saavatel patsientidel.	Piiratud kasutatava info tõttu tuleb peale hormonaalsete kontratseptiivide kasutada efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6)
DMPA/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
DMPA/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Implantaat: etonogestreel/efavirens	Võib eeldada etonogestreeli väikesemad ekspositsiooni (CYP3A4 indutseerimine). Efavirensile eksponeeritud patsientidelt on turustamisjärgselt saanud teateid etonogestreeli kontratseptiivse toime kohta.	Peale hormonaalsete kontratseptiivide tuleb kasutada efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6)
Etonogestreel/tenofoviir- disoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Etonogestreel/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
Immunosupressandid, mis on CYP3A4 poolt metaboliseeritavad (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus)/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Võib oodata immunosupressandi ekspositsiooni ↓ (CYP3A4 indutseerimine). Need immunosupressandid ei mõjuta oodatavalt efavirensi ekspositsiooni.	Vajalik võib olla immunosupressandi annuse kohandamine. Ravi alustamisel või lõpetamisel Efavirenz/Emtricitabine/Teno fovir disoproxil Krkaga soovitatakse tähelepanelikult jälgida immunosupressandi kontsentratsiooni vähemalt kahe nädala jooksul (kuni saavutatakse tasakaalukontsentratsioon).
Takroliimus/emtritsitabiin/teno foviirdisoproksiil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takroliimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24</sub> : ↔  Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24</sub> : ↔  Tenofoviirdisoproksiil: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24</sub> : ↔	
<b>OPIOIDID</b>		

Metadoon/efavirens (35...100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadoon: AUC: ↓ 52% (↓ 33...↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25...↓ 59) (CYP3A4 indutseerimine)  Uuringus, kus osalesid HIV-infektsiooniga veenisüstivad narkomaanid, viis efavirensi ja metadooni samaaegne manustamine metadooni plasmakontsentratsiooni languseni ja opiaadi ärajätunähtude tekkeni. Ärajätunähtude leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%.	Samaaegset manustamist efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga tuleb vältida QTc-intervalli pikenemise riski tõttu (vt lõik 4.3).
Metadoon/ tenofoviirdisoproksiil (40...110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadoon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadoon/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Buprenorfiin/naloksoon/efavirens	Buprenorfiin: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorfiin: AUC: ↓ 71%  Efavirens: Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.	
Buprenorfiin/naloksoon/emtritsitabiin	Koostoimet pole uuritud.	
Buprenorfiin/naloksoon/tenofoviir-disoproksiil	Koostoimet pole uuritud.	

<sup>1</sup> Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

#### Teiste ravimitega läbiviidud uuringud

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud efavirensi manustamisel koos asitromütsiini, tsetirisiini, fosamprenaviir/ritonaviir, lorasepaami, nelfinaviiri, sidovudiini, alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide, famotidiini või flukonasooliga. Võimalikke koostoimeid efavirensi ja teiste asooli tüüpi seenevastaste ravimite (nt ketokonasooli) vahel ei ole uuritud.

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud emtritsitabiini manustamisel koos stavudiini, sidovudiini või famtsikloviiriga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud ka tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos emtritsitabiini, nelfinaviiri või ribaviiriga.

#### **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised (vt allpool ja lõik 5.3)

Naised, keda ravitakse Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga, peavad vältima rasestumist. Fertiilses eas naised peavad tegema rasedustesti enne ravi alustamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga.

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi ajal tuleb rasestumise vältimiseks alati

kasutada barjäärimeetodit koos teiste rasestumisvastaste meetoditega (nt suukaudsed või teised hormonaalsed kontratseptiivid, vt lõik 4.5). Kuna efavirensil on pikk poolväärtusaeg, soovitatakse efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutada 12 nädalat pärast ravi lõpetamist Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga.

### Rasedus

#### *Efavirens*

On seitse retrospektiivset teatist leidudest, mis vastavad neuraalorü defektidele, k.a meningomüelotseele, kõik emadel, kes puutusid kokku efavirensi sisaldava raviskeemiga (välja arvatud efavirensi kindlas annuses sisaldavad kombinatsioonravimid) raseduse esimeses trimestris. Lisaks on kahel juhul (1 prospektiivne ja 1 retrospektiivne) teatatud neuraalorü defektile vastavast kõrvaltoimest seoses efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonraviga. Põhjuslikku seost nende juhtumite ja efavirensi kasutamise vahel ei ole kindlaks tehtud ning ühisnimetaja nende tekkeks on teadmata. Neuraalorü defektid tekivad loote arengu esimese 4 nädala jooksul (mil neuraalorü sulgub), mistõttu puudub see võimalik oht naisi, kes kasutavad efavirensi raseduse esimesel trimestril.

2013. aasta juuli seisuga on rasedusaegse antiretroviirusravi register (Antiretroviral Pregnancy Registry) saanud prospektiivseid teateid 904 raseduse kohta, mille esimesel trimestril oli kokkupuude efavirensi sisaldavate raviskeemidega ja mille tulemuseks oli 766 elussündi. Ühel lapsel kirjeldati neuraalorü defekti ning teiste väärarengute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV negatiivsetel kontrollisikutel täheldatuga. Neuraalorü defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis on 0,5-1 juhtu 1000 elussünni kohta.

Väärarenguid on täheldatud efavirensiga ravitud ahvide loodetel (vt lõik 5.3).

#### *Emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil*

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ei näita kahjulikku toimet reproduktsioonile (vt lõik 5.3).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliiniline seisund vajab ravi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga.

### Imetamine

Efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad inimese rinnapiima. Andmed efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele ja imikutele on puudulikud. Riski imikutele ei saa välistada. Seepärast ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't kasutada rinnaga toitmise ajal.

HIV-i ülekandumise vältimiseks imikule ei soovitata HIV infektsiooniga naistel mitte mingil tingimusel oma imikuid rinnaga toita.

### Fertiilsus

Inimuringute andmed efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili mõju kohta puuduvad. Loomkatsed ei näita efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ravi ajal efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga on kirjeldatud peeringluse teket. Efavirens võib põhjustada ka keskendumishäireid ja/või unisust. Patsienti tuleb informeerida, et nende

sümptomite esinemise korral tuleb hoiduda võimalikest ohtlikest tegevustest, nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombineeritud manustamist on uuritud 460 patsiendil kas fikseeritud annuste kombinatsiooniga, kasutades efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili tablette (uuring AI266073) või eraldi ravimitena (uuring GS-01-934). Andmed kõrvalnähtude kohta on üldiselt kooskõlas nendega, mis on varasemates uuringutes saadud üksikravimite kohta. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, mida oli võimalik või tõenäoliselt võimalik seostada efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kuni 48-nädalase kasutamisega uuringus AI266073 osalevatel patsientidel, olid psühhiaatrilised häired (16%), närvisüsteemi häired (13%) ja seedetrakti häired (7%).

Esines raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem; neuropsühhiaatrilisi kõrvalnähte (sh rasket depressiooni, surma enesetapu tagajärjel, psühhootilist käitumist, krambihooget); raskeid maksahäireid, pankreatiiti ja laktatsidoosi (mis mõnikord lõppes surmaga).

Samuti on teatatud harvadest neerukahjustuse, neerupuudulikkuse ja aeg-ajalt esinevatest neerude proksimaalse tubulopaatia (sh Fanconi sündroom) juhtudest, mis mõnikord viivad luukahjustusteni (mis harvadel juhtudel võivad soodustada luumurde). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamine patsientidel, kellel on kaasnev HIV ja HBV infektsioon, võib põhjustada hepatiidi rasket ägenemist (vt lõik 4.4).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka koos toiduga manustamisel võib suurened a efavirensi eksoptsioon, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### Kõrvaltoimete tabel

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja selle üksikkomponentide kõrvaltoimed, manustatuna retroviirusvastase kombineeritud ravi raames, mis on selgunud kliinilistest ja müügijärgsetest uuringutest, on organsüsteemide, esinemissageduse ja efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili komponentide kaupa, millega kõrvaltoimeid saab seostada, loetletud tabelis 2. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) või harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

##### *Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seonduvad kõrvaltoimed*

Ravi vältel tekkinud kõrvaltoimetest, mis tõenäoliselt on seotud efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisega, aga mitte tema mõne üksikkomponendiga, on teateid uuringust AI266073 (kestis üle 48 nädala; n = 203) ja need kõrvaltoimed hõlmavad järgmisi.

Sage:

- anoreksia

Aeg-ajalt:

- suukuivus
- seosetu kõne
- suurenenud söögiisu
- vähenenud libiido

- müalgia

**Tabel 2. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimed, loetletuna efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili komponentide kaupa, millega kõrvaltoimeid saab seostada**

	<b>Efavirens</b>	<b>Emtritsitabiin</b>	<b>Tenofoviirdisoproksiil</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Sage		neutropeenia	
Aeg-ajalt		aneemia <sup>1</sup>	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Sage		allergiline reaktsioon	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			
Väga sage			hüpfosfateemia <sup>2</sup>
Sage	hüpertriglütserideemia <sup>3</sup>	hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia	
Aeg-ajalt	hüperkolesteroleemia <sup>3</sup>		hüpokaleemia <sup>2</sup>
Harv			laktatsidoos
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			
Sage	depressioon (raske 1,6%) <sup>3</sup> , ärevus <sup>3</sup> , ebatavalised unenäod <sup>3</sup> , unetus <sup>3</sup>	ebatavalised unenäod, unetus	
Aeg-ajalt	suitsiidikats <sup>3</sup> , suitsiidikavatus <sup>3</sup> , psühhoos <sup>3</sup> , mania <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , hallutsinatsioonid <sup>3</sup> , eufooriline meeleolu <sup>3</sup> , afektiivne labiilsus <sup>3</sup> , segasusseisund <sup>3</sup> , agressiivsus <sup>3</sup> , katatoonia <sup>3</sup>		
Harv	lõpuleviidud suitsiid <sup>3,4</sup> , luulumõtted <sup>3,4</sup> , neuroos <sup>3,4</sup>		
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Väga sage		peavalu	pearinglus
Sage	tserebraalsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired <sup>3</sup> , unisus (2,0%) <sup>3</sup> , peavalu (5,7%) <sup>3</sup> , tähelepanuhäired (3,6%) <sup>3</sup> , peapööritus (8,5%) <sup>3</sup>	pearinglus	peavalu
Aeg-ajalt	krambid <sup>3</sup> , amneesia <sup>3</sup> , ebatavaline mõtlemine <sup>3</sup> , ataksia <sup>3</sup> , koordinatsioonihäired <sup>3</sup> , agitatsioon <sup>3</sup> , treemor		
<i>Silma kahjustused</i>			
Aeg-ajalt	ähmane nägemine		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
Aeg-ajalt	tinnitus, vertiigo		
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Aeg-ajalt	õhetus		
<i>Seedetrakti häired</i>			
Väga sage		kõhulahtisus, iiveldus	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus

	<b>Efavirens</b>	<b>Emtritsitabiin</b>	<b>Tenofoviirdisoproksiil</b>
Sage	kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	amülaasitaseme tõus, sh pankrease amülaasi sisalduse suurenemine, seerumi lipiidisisalduse suurenemine, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia	kõhuvalu, kõhu paisumine, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	pankreatiit		pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Sage	aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine ja/võialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine	ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja/või ALAT-i aktiivsuse suurenemine seerumis, hüperbilirubineemia	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	äge hepatiit		
Harv	maksapuudulikkus <sup>3,4</sup>		maksasteatoos, hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Väga sage	lööve ( <b>mõõdukas/raske 11,6%</b> ; (kõik astmed 18%) <sup>3</sup> )		lööve
Sage	sügelus	vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapulaarne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutumine (suurenenud pigmentatsioon) <sup>1</sup>	
Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem <sup>3</sup> , raske lööve (< 1%)	angiödeem <sup>4</sup>	
Harv	valgusallergiline dermatiit		angiödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			
Väga sage		kreatiini kinaasi tõus	
Aeg-ajalt			rabdomüolüüs <sup>2</sup> , lihasnõrkus <sup>2</sup>
Harv			osteomalaatsia (mis väljendub luuvalus ja viib harvadel juhtudel luumurdudele) <sup>2,4</sup> , müopaatia <sup>2</sup>
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
Aeg-ajalt			suurenenud kreatiniinitase, proteiinuuria, neerude proksimaalne tubulopaatia, sh Fanconi sündroom
Harv			neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne kroos, nefriit, (sh äge interstitsiaalne nefriit) <sup>4</sup> , nefrogeenne suhkruhaigus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
Aeg-ajalt	günekomaatia		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			

	<b>Efavirens</b>	<b>Emtritsitabiin</b>	<b>Tenofoviirdisoproksiil</b>
Väga sage			asteenia
Sage	väsimus	valu, asteenia	

<sup>1</sup>Emtritsitabiini manustamisel lastele esines sageli aneemiat ja väga sageli naha värvuse muutusi (suurenenud pigmentatsiooni).

<sup>2</sup>See kõrvaltoime võib esineda neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Selle seisundi puudumisel ei arvata sellel olevat põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.

<sup>3</sup>Vt täpsemalt lõik 4.8, *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*.

<sup>4</sup>Seda kõrvaltoimet esines müügijärgsel jälgimisel efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili puhul.

Sageduskategooria aluseks on statistiline arvutus, mis põhineb kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud patsientide koguarvul (n = 3969) või emtritsitabiini kasutanud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes (n = 1563) või tenofoviirdisoproksiili kasutanud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringutes ja laiendatud ligipääsu programmis (n = 7319).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Lööve*

Efavirensi kliinilistes uuringutes olid lööbed tavaliselt kerged kuni mõõdukad tähnjad nahalööbed, mis esinesid efavirensi-ravi kahel esimesel nädalal. Enamikul patsientidel kadus lööve efavirensi-ravi jätkumisel ühe kuu jooksul. Patsientidel, kelle ravi on lööbe tõttu katkestatud, võib ravi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga taasalustada. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi taasalustamisel on soovitatav kasutada antihistamiine ja/või kortikosteroide.

#### *Psühhiaatrilised sümptomid*

Varasemate psühhiaatriliste häiretega patsientidel on suurem nende psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise risk, mis on loetletud tabeli 2 efavirensi tulbas.

#### *Närvisüsteemi sümptomid*

Närvisüsteemi sümptomid on sagedad Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka efavirensi, ühe Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka komponendi puhul. Kliinilistes kontrollrühmaga efavirensiuuringutes on mõõdukaid kuni raskeid närvisüsteemi sümptomeid esinenud 19% (raskeid 2%) patsientidel, mistõttu 2% patsientide ravi katkestati. Kõrvaltoimed algavad tavaliselt efavirensi-ravi kahe esimese nädala vältel ning mööduvad kahe kuni nelja nädala pärast. Neid võib esineda sagedamini siis, kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võetakse koos toiduga, arvatavasti efavirensi suurenenud kontsentratsiooni tõttu vereplasmas (vt lõik 5.2). Nende sümptomite taluvust näib parandavat manustamine magamaminekul (vt lõik 4.2).

#### *Maksapuudulikkus, mis seondub efavirensiga*

Müügijärgsetest teadetest selgunud maksapuudulikkuse juhtumeid, sh neil patsientidel, kellel ei olnud eelnevat maksahaigust või teadaolevaid riskitegureid, iseloomustasid mõnikord haiguse kiire areng ja progresseerumine mõningatel juhtudel kuni transplatatsiooni või surmani.

#### *Neerukahjustus*

Kuna Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib põhjustada neerukahjustust, on soovitatav patsientide neerufunktsiooni jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8, „Ohutusandmete kokkuvõte“). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamist. Mõnedel patsientidel ei lahenenud kreatiini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamisele. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastumise kogemiseks vaatamata tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamisele (vt lõik 4.4).

*Koostoime didanosiiniga.* Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamine koos didanosiiniga ei ole soovitatav, kuna see suurendab didanosiooni süsteemset kontsentratsiooni 40–60%, mis võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). Harva on tulnud teateid pankreatiidist ja laktatsidoosist, mis võivad mõnikord olla surmavad.

#### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse



suurenemine (vt lõik 4.4).

#### *Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom*

Raske immuunpuudulikkusega HIV-patsientide puhul võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon, mis võib väljenduda asümtomaatilistes või residuaalsetes oportunistlikes infektsioonides. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

#### *Osteonekroos*

Osteonekroosi juhtumitest on teateid eriti patsientide kohta, kellel on üldiselt teadaolevad riskitegurid, kaugelearenenud HIV infektsioon või pikaajaline kokkupuude CART-iga. Juhtumite esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Laste kohta vanuses alla 18 aasta ei ole piisavalt ohutusandmeid. Selles rühmas ei soovitata Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't kasutada (vt lõik 4.2).

#### Muud erirühmad

##### *Eakad*

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamist üle 65-aastastel patsientidel ei ole uuritud. Eakatel patsientidel on suurem maksa- või neerufunktsiooni nõrgenemise tõenäosus ja seepärast peab eakate patsientide ravimisel Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kuna tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, peab kerge neerukahjustusega patsientide neerufunktsiooni Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi puhul hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

##### *HIV/HBV või HCV kaasneva infektsiooniga patsiendid*

Uuringus GS-01-934 oli ainult piiratud arv patsiente, kellel esines kaasnev HBV (n = 13) või HCV (n = 26) infektsioon. Nende HIV/HBC või HIV/HCV kaasneva infektsiooniga patsientide kõrvaltoimed efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamise puhul olid sarnased nende patsientidega, kellel oli HIV ilma kaasneva infektsioonita. Nagu on selle patsiendirühma puhul eeldatav, esines neil sagedamini ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemist kui üldises HIV-infektsiooniga patsientide rühmas.

##### *Hepatiidi ägenemine pärast ravi katkestamist*

Kui HIV-infektsiooniga patsientidel on kaasnev HBV-infektsioon, võib pärast ravi katkestamist esineda kliinilisi ja laboratoorseid hepatiidi tunnuseid (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Mõned patsiendid, kes võtsid kogemata 600 mg efavirensi kaks korda ööpäevas, teatasid sagedamini närvisüsteemi sümptomitest. Ühel patsiendil tekkisid tahtmatud lihaskontraktsioonid.

## Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse ilmingute suhtes (vt lõik 4.8) ja rakendada vajadusel standardset üldtoetavat ravi.

Imendumata efavirensi eemaldamiseks võib manustada aktiivsütt. Efavirensil puudub spetsiifiline antidoot. Kuna efavirens seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis dialüüs ei ole ilmselt efektiivne.

Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini ja ligikaudu 10% tenofoviiri annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR06.

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Efavirens on HIV-1 NNRTI. Efavirens on mittekonkureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi (PT) inhibiitor ning ta ei inhibeeri olulisel määral inimese immuunpuudulikkuse 2. tüübi viiruse (HIV-2) PT-d või tsellulaarseid desoksüribonukleiinhappe (DNA) polümeraase ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ja  $\delta$ ). Emtritsitabiin on tsütidiini nukleosiidanaloog. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosiinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiidi) analoogiks.

Emtritsitabiin ja tenofoviir fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt vastavalt emtritsitabiin trifosfaadiks ja tenofoviirdifosfaadiks. *In vitro* uuringutes on näidatud, et nii emtritsitabiin kui ka tenofoviir võivad täielikult fosforüüluda, kui nad esinevad rakus koos. Emtritsitabiin trifosfaat ja tenofoviirdifosfaat inhbeerivad konkureerivalt HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Nii emtritsitabiin trifosfaat kui ka tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside nõrgad inhibiitorid ja ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* ja *in vivo*.

#### Südame elektrofüsioloogia

Efavirensi mõju QTc-intervallile hinnati CYP2B6 rikkaliku polümorfismiga 58 tervel vabatahtlikul avatud, positiivses ja platseebokontrolliga, fikseeritud ühe järjestusega, 3 raviperioodiga, 3 raviviisi ristvahetusega QT. Pärast 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul oli efavirensi keskmine  $C_{max}$  CYP2B6 \*6/\*6 genotüübiga uuritavatel 2,25 korda suurem kui CYP2B6 \*1/\*1 genotüübiga uuritavatel. Efavirensi kontsentratsiooni ja QTc-intervalli pikenemise vahel täheldati positiivset seost. Kontsentratsiooni ja QTc-intervalli vahelise suhte põhjal olid CYP2B6\*6/\*6 genotüübiga uuritavatel pärast 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul keskmine QTc-intervalli pikenemine 8,7 ms ja selle 90% usaldusvahemiku ülempiir 11,3 ms (vt lõik 4.5).

#### Viirusvastane toime *in vitro*

Efavirensil esines viirusvastane aktiivsus enamike mitte-klaad B isolaatide vastu (alamtüübid A, AE, AG, C, D, F, G, J ja N), kuid tal oli vähenenud viirusvastane aktiivsus O-grupi viiruste vastu. Emtritsitabiinil esines viirusvastane aktiivsus HIV-1 kladide A, B, C, D, E, F ja G vastu. Tenofoviiril esines viirusvastane aktiivsus HIV-1 kladide A, B, C, D, E, F, G ja O vastu. Nii emtritsitabiinil kui tenofoviiril oli spetsiifiline toime HIV-2 vastu ja viirusvastane toime B-hepatiidi viirusesse (HBV).

Aditiivseid kuni sünergistlikke viirusvastaseid toimeid täheldati uuringutes, kus hinnati efavirensi ja emtritsitabiini, efavirensi ja tenofoviiri ning emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsiooni viirusvastast toimet *in vitro*.

## Resistentsus

Resistentsus efavirensi suhtes võib selekteeruda *in vitro* ja see põhjustas üksikuid või mitmeid aminohapete asendusi HIV-1 pöördtranskriptaasis, sh L100I, V108I, V179D ja Y181C. K103N oli kõige sagedamini täheldatud PT asendus viiruse isolaatides, mis saadi patsientidelt, kellel tekkis efavirensi kliinilistes uuringutes viroloogiline tagasilöökk. Harvem leiti PT asendusi positsioonides 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 või 225 ja sageli ainult kombinatsioonis K103N-ga. Efavirensi, nevirapiini ja delavirdiini ristresistentsuse uuringud *in vitro* näitasid, et K103N asendus põhjustab tundlikkuse vähenemist kõigi kolme NNRTI suhtes.

Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja NRTIde vahel on väike erinevate seondumiskohtade tõttu sihtmärgil ja erineva toimemehhanismi tõttu. Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja PIdi vahel on väike, kuna neil on erinevad sihtensüümid.

Resistentsust emtritsitabiini või tenofoviiri suhtes on täheldatud *in vitro* ja mõnedel HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mis on tingitud PT asenduse M184V või M184I tekkest emtritsitabiin- ja PT asenduse K65R tekkest tenofoviiriga ravi korral. Emtritsitabiini suhtes resistentsel M184V/I mutatsiooniga viirustel oli ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilis tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja sidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nende toimeainete ning lisaks lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel esineb K65R mutatsioon. K65R ja M184V/I mutatsioon püsivad tundlikud efavirensi suhtes. Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse abakaviiri, emtritsitabiini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes.

Patsientidel, kelle HIV-1 sisaldas kolme või enamat tümidiini analoogiga seotud mutatsiooni (TAMid), sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi asendust, esines vähenenud tundlikkus tenofoviirdisoproksiili suhtes.

### *In vivo resistentsus (varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsiendid)*

144-nädalases avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) varem retroviirusvastaseid ravimeid mittesaanud patsientidel, kellel efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kasutati eraldi ravimitena (või efavirensit ja emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili fikseeritud kombinatsiooni 96. kuni 144. nädalani), viidi läbi genotüüpiseerimine plasma HIV-1 isolaatidega kõigilt patsientidelt, kellel oli 144. nädalal tõendatud HIV RNA > 400 koopiat/ml või kes katkestasid enneaegselt uuringuravimi võtmise (vt lõik *Kliiniline kogemus*). 144. nädalal:

- M184V/I mutatsioon tekkis 2-s 19-st (10,5%) analüüsitud isolaadist, mis saadi patsientidelt efavirensi + emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühmas ja 10-l 29-st (34,5%) analüüsitud isolaadist, mis saadi efavirensi + lamivudiini/sidovudiini rühmast (p-väärtus < 0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdles emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühma lamivudiini/sidovudiini rühmaga kõigi uuringus osalejate hulgas).
- Ükski analüüsitud viirus ei sisaldanud K65R ega K70E mutatsioone.
- Genotüübiline resistentsus efavirensi suhtes (peamiselt K103N mutatsioon) tekkis viiruses, mis isoleeriti 13 patsiendil 19-st (68%) efavirensi + emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühmas ja viiruses, mis isoleeriti 21 patsiendil 29-st (72%) efavirensi + lamivudiini/sidovudiini rühmas. Resistentsuse mutatsiooni tekkimise kokkuvõtte on toodud tabelis 3.

**Tabel 3. Resistentsuse teke uuringus GS-01-934 144 nädala jooksul**

	Efavirens+emtritsitabiin+tenofoviirdisoproksiil (N= 244)		Efavirens+lamivudiin/sidovudiin (N= 243)	
Resistentsuse analüüs 144. nädalal		19		31
Raviaegsed genotüübid	19	(100%)	29	(100%)

Efavirensi resistentsus <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	
TAMid <sup>2</sup>	0		2	(7%)

\* p-väärtus < 0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdleb efavirensi + emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühma efavirensi + lamivudiini/sidovudiini rühmaga kõigi patsientide seas.

<sup>1</sup> Teised efavirensi resistentsusmutatsioonid olid järgmised: A98G (n= 1), K103E (n= 1), V179D (n= 1) ja M230L (n= 1).

<sup>2</sup> Tümidini analoogiga seostatud mutatsioonid olid D67N (n= 1) ja K70R (n= 1).

Uuringu GS-01-934 avatud jätkufaasis, kus patsiendid said efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili tühja kõhuga, täheldati veel 3 resistentsuse juhtumit. Kõik 3 uuringus osalejat olid saanud fikseeritud annuses lamivudiini ja zidovudiini kombinatsioonravimit ja efavirensi 144 nädalat ja olid seejärel üle viidud efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisele. Kahel kinnitust leidnud virooloogilise tagasilöögiga uuringus osalejal tekkisid efavirensi toimele NNRTI resistentsusega seotud asendamisid, sealhulgas K103N, V106V/I/M ja Y188Y/C pöördtranskriptaasi asendamisid 240. nädalal (96 nädalat efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi) ja 204. nädalal (60 nädalat efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili-ravi). Kolmandal uuringus osalejal tekkisid olemasolevad NNRTI resistentsusega seotud asendamisid efavirensi toimele ja M184V pöördtranskriptaasi resistentsusega seotud asendamine emtritsitabiini toimele efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili jätkufaasi alguses ja virooloogiline ravivastus oli suboptimaalne ning tekkisid K65K/R, S68N ja K70K/E NRTI resistentsusega seotud asendamisid 180. nädalal (36 nädalat efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi).

Lisainformatsiooni saamiseks nende ravimite *in vivo* resistentsuse kohta vt iga üksikkomponendi ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

144-nädalases avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) said varem retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid kas üks kord ööpäevas efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili või lamivudiini ja sidovudiini fikseeritud kombinatsiooni kaks korda ööpäevas ja efavirensi üks kord ööpäevas (vt emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ravimi omaduste kokkuvõtet). Patsientidele, kes said ravi 144 nädala vältel kliinilise uuringu GS-01-934 kummaski ravirühmas, pakuti võimalust üle minna efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili tühja kõhuga manustamise uuringu avatud jätkufaasi. On olemas andmed mõlema algse ravirühma 286 patsiendi kohta, kes läksid üle efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisele – 160 neist olid eelnevalt saanud efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ning 126 olid eelnevalt saanud lamivudiini/zidovudiini ja efavirensi. Mõlema algse ravirühma patsientidel püsis pärast üleminekut efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilile uuringu avatud jätkufaasis kõrge virooloogilise suppressiooni tase. Pärast 96-nädalast ravi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga püsis HIV-1 RNA kontsentratsioon vereplasmas tasemel < 50 koopiat/ml 82% patsientidest ning < 400 koopiat/ml 85% patsientidest (ravikavatsuse alusel teostatud analüüs (ITT), puudub = ebaefektiivsus).

Uuringu AI266073 oli 48-nädalane avatud randomiseeritud kliiniline uuring HIV infektsiooniga patsientidel, mis võrdles efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili efektiivsust retroviirusvastase raviga, mis koosnes vähemalt kahest nukleosiid- või nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorist (NRTId) koos proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriga; kuid siiski mitte raviskeem, mis oleks sisaldanud kõiki efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili komponente (efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil).

efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustati tühja kõhuga (vt lõik 4.2). Patsientidel ei olnud eelneva retroviirusvastase ravi ajal kunagi esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist, neil ei olnud teadaolevaid HIV-1 mutatsioone, mis põhjustavad resistentsust ükskõik millise efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilis sisalduva toimeaine suhtes ning neil oli enne uuringut viroloogiline supressioon püsunud vähemalt kolm kuud. Patsiendid läksid üle efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisele (N= 203) või jätkasid esialgset retroviirusvastast ravi (N= 97). 48-nädala andmed näitasid viroloogilise supressiooni kõrge taseme säilimist efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilile üle viidud patsientidel võrreldes esialgse raviskeemiga (vt tabel 4).

**Tabel 4. 48-nädala efektiivsuse andmed uuringust AI266073, kus efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustati kombineeritud retroviirusvastase ravi toimet viroloogilise supressiooni saavutanud patsientidele**

Tulemusnäitaja	Ravirühm		
	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (N= 203) n/N (%)	Esialgse raviskeemi jätkumine (N= 97) n/N (%)	Erinevus efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja esialgse raviskeemi vahel (95% CI)
<b>patsiendid HIV-1 RNA tasemega &lt; 50 koopiat/ml</b>			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7...25,6%)
M= välja arvatud	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3...6,7%)
M= ebaefektiivsus	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0...9,3%)
Modifitseeritud LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3%...2,7%)
<b>patsiendid HIV-1 RNA tasemega &lt; 200 koopiat/ml</b>			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2...2,2%)
M= välja arvatud	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4...4,2%)
M= ebaefektiivsus	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6...7,9%)

PVR (KM): Puhas viroloogiline ravivastus, hinnatuna Kaplan Meieri (KM) meetodil

M: Puudub

Modifitseeritud LOCF: Uuringutulemuste hilisemal analüüsil (*post-hoc*) käsitleti ravi viroloogilist ebaõnnestumist või kõrvaltoime tõttu uuringu katkestamist kui ravi ebaõnnestumist; ülejäänud katkestamiste osas rakendati viimaste andmete edasikandmise meetodit (LOCF, *Last Observation Carried Forward*).

Kui kaht valimit analüüsiti eraldi, oli ravivastuse määr eelnevalt proteaasiinhibiitoritega ravitud patsientidel numbriliselt väiksem efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilile üle viidud patsientidel [PVR 92,4% *versus* 94,0% (tundlikkuse analüüsis) vastavalt efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja varasema raviga jätkanud patsientidel; erinevus (95%CI) 1,6% (-10,0%; 6,7%)]. Eelnevalt NNRTI ravi saanud valimis oli ravivastus vastavalt 98,9% *versus* 97,4% vastavalt efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja varasema raviga jätkanud patsientidel; erinevus (95%CI) 1,4% (-4,0%; 6,9%)].

Sarnast tendentsi täheldati, kui analüüsiti retrospektiivse kohortuuringu käigus ravi varem saanud patsiente, kellel esmalt oli HIV-1 RNA < 75 koopiat/ml (andmeid koguti rohkem kui 20 kuud, vt tabel 5).

**Tabel 5. Puhta viroloogilise ravivastuse säilitamine (Kaplan Meier % (standardviga) [95%CI]) 48. nädalal ravi varem saanud patsientidel, kellel algne HIV-1 RNA tase oli < 75 koopiat/ml ja kelle ravim vahetati efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili vastu eelnevat retroviirusvastast raviskeemi järgides (Kaiser Permanente patsientide andmebaas).**

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilile eelnenu d komponendid (N= 299)	Eelnev NNRTI--põhine raviskeem (N= 104)	Eelnev PI-põhine raviskeem (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%]

Praegu puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed

efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamise kohta varem ravi mittesaanud või eelnevalt palju ravimeid saanud patsientidel. Puudub efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kellel puudub virooloogiline ravivastus esimese valiku retroviirusvastase raviskeemi kasutamisel või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

### HIV ja HBV koinfektsiooniga patsiendid

Piiratud kliiniline kogemus HIV ja HBV koinfektsiooniga patsientidel osutab, et emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kasutamine retroviirusvastases kombineeritud ravis HIV infektsiooni kontrollimiseks vähendab ka HBV DNA-d (vähenemine vastavalt 3 log<sub>10</sub> või 4...5 log<sub>10</sub>) (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetika uurimiseks HIV infektsiooniga patsientidel kasutati nende toimeainete eraldi ravimvormide. Ühe efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus ühe efavirensi 600 mg õhukese polümeerikattega tableti pluss ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli pluss ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga tuvastati pärast ühekordse annuse manustamist tühja kõhuga tervetele isikutele uuringus GS-US-177-0105 (vt tabel 6).

**Tabel 6. Uuringust GS-US-177-0105 saadud farmakokineetiliste andmete kokkuvõte**

Parameetrid	Efavirens (n= 45)			Emtritsitabiin (n= 45)			Tenofoviirdisoproksiil (n= 45)		
	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
<b>AUC<sub>0-viimane</sub> (ng·h/ml)</b>	125623,6 (25,7)	132795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10682,6 (18,1)	10874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
<b>AUC<sub>in</sub> (ng·h/ml)</b>	146074,9 (33,1)	155518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10854,9 (17,9)	11054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
<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)	

Test: ühe fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitabelti võtmine tühja kõhuga.

Referents: 600 mg efavirensi tableti, 200 mg emtritsitabiini kapsli ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili tableti ühekordne võtmine tühja kõhuga.

Testi- ja referentsväärtused on keskmised (% variatsioonikordaja)

GMR: geomeetriline vähimruutude keskmine suhe, CI= usaldusvahemik

### Imendumine

HIV-infektsiooniga patsientidel saavutati efavirensi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 5 tunniga ning tasakaalukontsentratsiooni seisund saabus 6...7 päeva jooksul. 35 patsiendil, kes said efavirensi 600 mg üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi maksimaalne kontsentratsioon (C<sub>max</sub>) 12,9 ± 3,7 μM (29%) [keskmine ± standardhälve (SD) (variatsioonikordaja (%CV))], tasakaalukontsentratsiooni seisundi C<sub>min</sub> oli 5,6 ± 3,2 μM (57%) ning AUC oli 184 ± 73 μM·h (40%).

Emtritsitabiin imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1...2 tundi pärast

annuse manustamist. Pärast emtritsitabiini korduvate annuste suukaudset manustamist 20 HIV infektsiooniga patsiendile oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{\max}$   $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (keskmine  $\pm$  SD) (39%CV), tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{\min}$  oli  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80%) ning AUC oli  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%) 24-tunnise manustamisintervalli jooksul.

Pärast tenofoviirdisoproksiili ühekordse 245 mg annuse suukaudset manustamist HIV-1 infektsiooniga patsientidele tühja kõhuga saabus tenofoviiri maksimaalne kontsentratsioon ühe tunni jooksul ning  $C_{\max}$  ja AUC (keskmine  $\pm$  SD) (%CV) väärtused olid vastavalt  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%) ja  $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  (30%). Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisoproksiilist tühja kõhuga patsientidel oli ligikaudu 25%.

### Toidu mõju

Ei ole uuritud efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamist koos toiduga.

Efavirensi kapslite manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega suurenesid efavirensi keskmine AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt 28% ja 79% võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega suurenesid tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini koos rasvarikka eine või kerge einega manustamise järgselt tenofoviiri keskmine AUC vastavalt 43,6% ja 40,5% ja  $C_{\max}$  16% ja 13,5%; emtritsitabiini ekspositsioon ei muutunud.

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili soovitatakse manustada tühja kõhuga, sest toit võib suurendada efavirensi ekspositsiooni, mille tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Arvatakse, et pärast efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamist tühja kõhuga on tenofoviiri ekspositsioon (AUC) ligikaudu 30% madalam kui üksikkomponendi tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos toiduga (vt lõik 5.1).

### Jaotumine

Efavirens seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 99%), peamiselt albumiiniga.

*In vitro* on emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja see ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200  $\mu\text{g/ml}$ . Pärast veenisest manustamist oli emtritsitabiini jaotusruumala umbes 1,4 l/kg. Pärast suukaudset manustamist jaotub emtritsitabiin laialdaselt kogu organismis. Keskmine plasma/vere kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 1,0 ja keskmine seemnevedeliku/plasma kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 4,0.

Tenofoviiri *in vitro* seonduvus inimese plasma- või seerumivalkudega on vastavalt < 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25  $\mu\text{g/ml}$ . Pärast veenisest manustamist oli tenofoviiri jaotusruumala umbes 800 ml/kg. Pärast suukaudset manustamist jaotub tenofoviir laialdaselt kogu organismis.

### Biotransformatsioon

Uuringud inimestel ja *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et efavirens metaboliseerub peamiselt CYP-süsteemi kaudu hüdroksüülitud metaboliitideks, millele järgneb nende metaboliitide glükuroniseerimine. Metaboliidid on HIV-1 suhtes inaktiivsed. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP3A4 ja CYP2B6 on põhilised efavirensi metabolismis osalevad isosüümid ja et efavirens inhibeerib CYP isosüüme 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* uuringutes ei inhibeerinud efavirens CYP2E1 ning inhibeeris CYP2D6 ja CYP1A2 ainult kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest tunduvalt suuremates kontsentratsioonides.

Efavirensi ekspositsioon plasmas võib suureneda patsientidel, kellel on CYP2B6 isosüümi homosügootne G516T geneetiline variant. Selle seose kliiniline mõju on teadmata, siiski ei saa välistada efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme võimalikku suurenemist.

Efavirens indutseerib CYP3A4 ja CYP2B6, mis omakorda indutseerivad selle enda metabolismi, mis

võib olla mõne patsiendi puhul kliiniliselt oluline. Tervetele vabatahtlikele korduvate 200...400 mg ööpäevaste annuste manustamisel 10 päeva jooksul kumuleerus ravim oodatust vähem (22...42%) ja terminaalne poolväärtusaeg lühenes 40...55 tunnini (üksikannuse poolväärtusaeg 52...76 tundi). Efavirens on indutseerinud ka UGT1A1. Raltegraviiri (UGT1A1 substraat) ekspositsioon väheneb efavirensi toimele (vt lõik 4.5, tabel 1). Kuigi *in vitro* andmed näitavad, et efavirens inhibeerib CYP2C9 ja CYP2C19, on olnud vastuolulisi andmeid nii nende ensüümide substraatide ekspositsioonide suurenemise kui ka vähenemise kohta nende manustamisel koos efavirensiga *in vivo*. Koosmanustamise summaarne toime ei ole selge.

Emtritsitabiin metaboliseerub piiratud määral. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuronid (ligikaudu 4% annusest). *In vitro* uuringutes tehti kindlaks, et tenofoviirdisoproksiil ega tenofoviir ei ole CYP ensüümide substraadid. Emtritsitabiin ega ka tenofoviir ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni ravimite biotransformatsiooniga seotud CYP tähtsamatest isoensüümidest. Emtritsitabiin ei inhibeerinud ka glükuroonimise eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronültransferaasi.

### Eritumine

Efavirensil on suhteliselt pikk terminaalne poolväärtusaeg: pärast üksikannuse manustamist vähemalt 52 tundi (vt ka andmed ülalkirjeldatud bioekvivalentsuse uuringust) ja pärast korduvat manustamist 40...55 tundi. Radioaktiivselt märgistatud efavirensi annuse manustamise järgselt leiti seda uriinist 14...34%. Muutumatu kujul eritus uriiniga alla 1% annusest.

Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi. Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures umbes 86% annusest eritub uriini ja umbes 14% väljaheitega. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min.

Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi. Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui aktiivse tubulaartransportsüsteemi vahendusel. Pärast veenisest manustamist eritub ligikaudu 70...80% annusest muutumatu kujul uriiniga. Tenofoviiri kliirens on keskmiselt 307 ml/min. Renaalne kliirens on hinnanguliselt 210 ml/min, mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eliminatsioonis on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil.

### Farmakokineetika erirühmades

#### *Vanus*

Eakatel patsientidel (vanus üle 65 aasta) ei ole efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviiriga farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

#### *Sugu*

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane. Piiratud andmetel on naistel efavirensi toime tugevam, kuid nad taluvad ravimit sarnaselt teistele.

#### *Etniline kuuluvus*

Piiratud andmetel on Aasia ja Vaikse ookeani regiooni patsientidel efavirensi toime tugevam, kuid nad taluvad ravimit sarnaselt teistele.

#### *Lapsed*

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga ei ole imikutel ja lastel alla 18 aastat farmakokineetika uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat pärast eraldi preparaate



koosmanustamist või efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilina ei ole uuritud neerukahjustusega HIV infektsiooniga patsientidel.

Farmakokineetilised näitajad määrati pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse eraldi manustamist HIV infektsioonita patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerukahjustus. Neerukahjustuse raskusaste defineeriti vastavalt kreatiini kliirensi algväärtusele (> 80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge häire; 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas häire; 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske häire).

Emtritsitabiini keskmine (% variatsioonikordaja) ekspositsioon suurenes väärtuselt 12 µg•h/ml (25%) normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) ja 34 µg•h/ml (6%) vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel.

Tenofoviiri keskmine (% variatsioonikordaja) ekspositsioon suurenes väärtuselt 2185 ng•h/ml (12%) normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul väärtusteni 3064 ng•h/ml (30%), 6009 ng•h/ml (42%) ja 15985 ng•h/ml (45%) vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel.

Hemodialüüsi vajavatel lõpp-stadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease - ESRD*) patsientidel suurenes dialüüside vahel ravimi ekspositsioon emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 µg•h/ml (19%) ja tenofoviiril puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42857 ng•h/ml (29%).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole efavirensi farmakokineetikat uuritud. Ent kuna alla 1% efavirensi annusest eritub kujul uriiniga, on neerukahjustuse mõju efavirensi ekspositsioonile tõenäoliselt minimaalne.

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab muutma emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mida ei saa teha kombinatsioonitableti kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse ja HIV infektsiooniga patsientidel ei ole efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat uuritud. Kerge maksahaigusega patsientidel tuleb Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka<sup>®</sup> kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3) ja see ei ole soovitav mõõduka maksakahjustusega patsientidele. Ühest üksikannuse uuringust selgus, et raske maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh-Turcotte klass C) pikenes poolväärtusaeg kaks korda, mis viitab ravimi palju suurema kuhjumise tõenäosusele. Mitme annusega uuring näitas, et kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh-Turcotte klass A), keda võrreldi kontrollrühmaga, puudus oluline mõju efavirensi farmakokineetilistele omadustele. Seni on veel ebapiisavalt andmeid, et otsustada, kas mõõdukas või raske maksakahjustus (Child-Pugh-Turcotte klass B või C) mõjutab efavirensi farmakokineetilisi omadusi.

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega HBV infektsioonita patsientidel. Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV infektsiooniga isikutel sarnane tervete patsientide ja HIV-infektsiooniga patsientide omale.

Maksakahjustuse erineva raskusastmega (defineeritud vastavalt Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikatsioonile) HIV-infektsioonita patsientidele manustati tenofoviirdisoproksiili ühekordne annus 245 mg. Tenofoviiri farmakokineetika maksakahjustusega patsientidel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel patsientidel ei ole vaja tenofoviirdisoproksiili annust korrigeerida.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Efavirens

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud efavirensi kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes leiti makaakidel, kellele manustati  $\geq 1$  aasta vältel efavirensi, millega saavutati u 2 korda suuremaid keskmisi AUC-väärtusi kui inimestele soovitatava annuse juures, biliaarset hüperplaasiat. Manustamise lõpetamisel biliaarne hüperplaasia lakkas. Rottidel täheldati biliaarset fibroosi. Mõnedel ahvidel, kes said efavirensi  $\geq 1$  aasta vältel, täheldati krampide teket annuste juures, kus AUC-väärtused olid 4...13 korda suuremad kui inimestele soovitatava annuse puhul.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei osutunud efavirens mutageenseks või klastogeenseks. Kartsinogeensuse uuringud näitasid maksa- ja kopsukasvajate suurenenud esinemissagedust emashiirtel, aga mitte isashiirtel. Kasvajate tekkemehhanism ja potentsiaalne kliiniline olulisus inimestel ei ole teada. Kartsinogeensuse uuringute tulemused olid isashiirtel ning isas- ja emasrottidel negatiivsed.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud näitasid loote resorptsiooni suurenenud esinemissagedust rottidel. Efavirensi saanud rottidel ja küülikutel loote vääraarenguid ei täheldatud. Makaakidel, kellele manustati efavirensi annuseid, mille korral kontsentratsioonid vereplasmas olid võrdväärsed inimestel saavutatuga, leiti aga 3 lootel/vastsündinul 20-st vääraarenguid. Ühel lootel leiti anentsefaalia ja unilateraalne anoftalmia koos sekundaarse keele suurenemisega, teisel lootel oli mikrooftalmia ja kolmandal suulaelõhe.

### Emtritsitabiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised konventsionaalsed uuringud emtritsitabiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

### Tenofoviirdisoproksiil

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud tenofoviirdisoproksiiliga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus rottidele, koertele ja ahvidele manustati raviannustega sarnaseid või suuremaid annuseid, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes, ning seerumi fosfaadisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust  $\geq 5$ -kordsete lastele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud annuste juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud annuste juures ( $\geq 40$ -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid sooles toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

Genotoksilisuse uuringutes on ilmnenud positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused USD-testis primaarsetes roti hepatotsüütides. *In vivo* hiire luuüdi mikrotoomade testi tulemused olid aga negatiivsed.

Kartsinogeensuse uuringud suukaudse manustamisega rottidele ja hiirtele näitasid ainult väheseid duodenaalsete kasvaja juhte, mis esinesid hiirtel äärmiselt suure annuse puhul. Nende kasvaja teke on inimestel väga ebatõenäoline.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas emasloomale toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiil peri- ja postnataalse toksilisuse uuringutes järglaste elumusindeksit ja kaalu.

### Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon

Genotoksilisuse ja korduvtoksilisuse uuringutes kuni ühekuulisel nende kahe koostisaine

kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud toksikoloogilise toime suurenemist võrreldes toimeainete eraldi manustamise uuringutega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu*

Mikrokristalliline tselluloos  
Hüdroksüpropüülselluloos  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Naatriumkroskarmelloos  
Punane raudoksiid (E172)  
Magneesiumstearaat  
Naatriumstearüülfumaraat

*Õhuke polümeerikate*

Polü(vinüülalkohol)  
Makrogool 3350  
Titaandioksiid (E171)  
Talk  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist on 2 kuud, kui hoida originaalpakendis temperatuuril kuni 25°C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Suure tihedusega polüetüleenist pudel, mis on varustatud lastekindla polüpropüleenkorgiga ja sisaldab ränigeeliga desikanti.

Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti (1 x 30) ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 30).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1263/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8.veebruar 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (suktsinaadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 2 kuud, temperatuuril kuni 25°C.

Avamise kuupäev: \_\_\_\_\_

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1263/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/17/1263/002 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*evafirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (suktsinaadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 2 kuud, temperatuuril kuni 25°C.  
Avamise kuupäev: \_\_\_\_\_

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil  
(*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*)

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist
3. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja milleks seda kasutatakse**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab kolme toimeainet**, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks:

- efavirens on mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor;
- emtritsitabiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor;
- tenofoviir on nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor.

Need toimeained, mida nimetatakse ka retroviirusvastasteks ravimiteks, sekkuvad ensüümi (pöördtranskriptaasi) töösse, mis on vajalik viiruse paljunemiseks.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on ette nähtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks üle 18 aasta vanustel täiskasvanutel, kes on eelnevalt saanud ravi teiste retroviirusvastaste ravimitega ning saavutanud vähemalt kolm kuud kestnud kontrolli HIV-1 infektsiooni üle. Patsientidel ei tohi olla esinenud ravivastuse puudumist eelneva HIV-vastase ravi kasutamisel.**

#### **2. Mida on vaja teada enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi võtta**

- **kui olete** efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **kui teil on tõsine maksahaigus**.
- **kui teil on südame elektrilise erutusjuhte häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks ning põhjustab teil suure riski raskete südame rütmihäirete (*torsade de pointes*) tekkeks**.

- kui mõni teie pereliige (vanemad, vanavanemad, vennad või õed) on südamehäire tõttu äkki surnud või tal on kaasasündinud südamehäire.
- kui arst on teile öelnud, et teil on elektrolüütide, näiteks kaaliumi või magneesiumi sisaldus veres kõrge või madal.
- **kui te võtate praegu mõnda järgnevalt loetletud ravimitest** (vt ka „ Muud ravimid ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka“):
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse heinapalaviku või teiste allergiate raviks);
  - **bepriidil** (kasutatakse südamehaiguse raviks);
  - **tsisapriid** (kasutatakse kõrvetiste raviks);
  - **elbasviir/grasopreviir** (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
  - **tungaltera alkaloidid** (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (kasutatakse migreeni ja kobarpeavalu raviks);
  - **midasolaam või triasolaam** (kasutatakse unetuse korral);
  - **pimosiid, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks);
  - **naistepuna ürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaas, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral);
  - **vorikonasool** (kasutatakse seennakkuste raviks);
  - **flekainiid, metoprolool** (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
  - **teatavad antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasool);
  - **triasooli tüüpi seenevastased ained;**
  - **teatavad malaariaravimid;**
  - **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks).

→ **Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, teavitage sellest kohe oma arsti.** Nende ravimite võtmisel koos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga võivad tekkida tõsised või eluohtlikud kõrvaltoimed, samuti võib see takistada nende ravimite õiget toimet.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Selle ravimi võtmise ajal **võite siiski HIV nakkust edasi anda**, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi HIV infektsioonist terveks. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või muud HIV infektsiooniga seotud haigused.
- Te peate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise ajal olema arstlikul jälgimisel.
- **Teavitage oma arsti sellest:**
  - **kui te võtate teisi ravimeid**, mis sisaldavad efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi võtta koos nimetatud ravimitega.
  - **kui teil on või on olnud neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on probleeme neerudega. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neeruhaiguse korral.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib kahjustada neerusid. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid neerufunktsiooni hindamiseks. Arst võib

neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt *Muud ravimid ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). Kui see on vältimatu, jälgib arst teie neerufunktsioone üks kord nädalas.

- **kui teil on südame elektrilise erutusjuhte häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**
  - **kui teil on esinenud psüühikahäireid**, sealhulgas depressiooni või uimastite või alkoholi kuritarvitamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad masendus, enesetapumõtted või kummalised mõtted (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
  - **kui teil on esinenud krampe (tõmbused või krambihood)** või kui te saate krambivastast ravi, nt karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga. Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, võib arst määrata krambivastase ravimi sisaldust teie veres veendumaks, et see ei ole Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise ajal muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
  - **kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud krooniline aktiivne hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksatüsistuste tekkeks. Arst võib teile teha vereanalüüsid maksatalitluse hindamiseks või määrata teile teise ravimi. **Kui teil on tõsine maksahaigus, siis ärge Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võtke** (vt lõik 2 eespool „Ärge võtke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't“).
- Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib arst teile hoolikalt prima raviskeemi. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kaks toimeainet, tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin, on mõningase B-hepatiidi viiruse vastase toimega, kuid emtritsitabiini kasutamine B-hepatiidi infektsiooni ravis ei ole heaks kiidetud. Pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi katkestamist võivad teie hepatiidisümptomid ägeneda. Sel juhul määrab arst teile regulaarsete intervallidega vereanalüüse, et teie maksa talitlust kontrollida (vt lõik 3 „Kui lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise“).
- olenemata varasemast maksahaigusest võib arst otsustada teha teile regulaarseid vereanalüüse, et kontrollida teie maksafunktsiooni.
  - **kui olete üle 65 aasta vanune.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei ole uuritud piisaval arvul üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vanune ja teile on määratud Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, jälgib arst teid hoolikalt.
- **Pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise alustamist tuleb tähelepanu pöörata järgnevale:**
- **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebatavalised unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1..2 ravipäeva jooksul ning taanduvad enamasti esimese 2...4 nädalaga.
  - **nahalööbed.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib põhjustada nahalööbeid. Kui teil tekivad tõsise nahalööbe nähud villide või palavikuga, lõpetage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmine ja teavitage sellest kohe oma arsti. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori võtmise ajal, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir



disoproxil Krka võtmisel.

- **põletiku või nakkuse nähud.** Mõnedel kaugelarenenud HIV infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasematest nakkustest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma avaldunud sümptomiteta. Kui te märkate nakkuse sümptomeid, palun öelge seda kohe oma arstile.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest kohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe kärbumine, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Luuprobleemid (mõnikord põhjustavad luumurdusid) võivad samuti esineda neerutorukeste rakkude kahjustuste tõttu (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

### Lapsed ja noorukid

- **Ärge andke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't lastele ja noorukitele,** kes on kuni 18 aasta vanused. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

### Muud ravimid ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**Te ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigus „Ärge võtke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't“ lõigu 2 alguses. Nendeks on mõned tavalised ravimid ja mõned taimsed preparaadid (sh naistepuna ürt), mis võivad põhjustada tõsiseid koostoimeid.

**Teatage oma arstile** või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi võtta koos teiste ravimitega, mis sisaldavad efavirensi (välja arvatud, kui arst on seda soovitanud), emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

**Öelge oma arstile,** kui võtate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neerusid. Sellisteks ravimiteks on:

- aminoglükosiidid, vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- foskarnet, gantsikloviir, tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks)
- amfoteritsiin B, pentamidiin (seennakkuste raviks)
- interleukiin-2 (vähi raviks)
- mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd, luu- või lihasvalu leevendamiseks).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'l võib olla koostoimeid teiste ravimitega,

sealhulgas taimsete ravimitega, nt hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka või teiste ravimite sisaldus teie veres. See võib põhjustada ravimite õige toime kadumist või võimalike kõrvaltoimete süvenemist. Mõningatel juhtudel võib arst korrigeerida teie annust või määrata ravimi sisaldust veres. **Tähtis on arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimit.**

- **Didanosiini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiini, võib didanosiini sisaldus veres suurenda ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas ravida teid tenofoviiri ja didanosiini kombinatsiooniga.
- **Teised HIV infektsiooni ravimid.** Järgnevad proteaasi inhibiitorid: darunaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir või ritonaviiriga potentseeritud atasanaviir või sakniviir. Arst võib kaaluda mõne teise ravimi määramist või proteaasi inhibiitorite annuse muutmist. Teavitage ka oma arsti, kas te manustate maravirokit.
- **C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks kasutatavad ravimid:** botsepreviir, elbasviir/grasopreviir, simepreviir, sofosbuviiir/velpatasviir, sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **Ravimid, mida kasutatakse lipiidide (rasvade) sisalduse langetamiseks teie veres (nimetatakse ka statiinideks).** Atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib vähendada statiinide sisaldust teie veres. Arst kontrollib teie kolesteroolitaset ning kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Krambivastased ravimid (antikongulsandid).** Karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib vähendada krambivastase ravimi sisaldust teie veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda efavirensi (üks Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka toimeainetest) sisaldus teie veres. Arst võib kaaluda erineva krambivastase ravimi määramist.
- **Bakteriaalsete infektsioonide ravimid,** sh tuberkuloos ja AIDSiga seotud *Mycobacterium avium* kompleks: klaritromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin. Arst võib kaaluda annuse muutmist või mõne teise antibiootikumi kasutamist. Lisaks võib arst kaaluda efavirensi lisaannuse manustamist HIV infektsiooni raviks.
- **Seennakkuste ravimid (seentevastased ravimid).** Itrakonasool või posakonasool. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib vähendada itrakonasooli või posakonasooli sisaldust teie veres. Arst võib kaaluda erineva seentevastase ravimi kasutamist.
- **Malaariaravimid:** atovakuoon/proguanil või artemeeter/lumefantriin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib vähendada atovakuooni/proguanili või artemetri/lumefantriini taset teie veres.
- **Hormonaalne rasestumisvastane vahend, nt antibeebipillid, süstitav kontratseptiiv (nt Depo-Provera) või rasestumisvastane implantaat (nt Implanon).** Peate kasutama ka usaldusväärset kontratseptsiooni barjäärimeetodit (vt lõik „Rasedus ja imetamine“). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib vähendada hormonaalse kontratseptiivi toimet. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka komponendiks olevat efavirensi manustanud naistel on esinenud rasestumisvastase implantaadi kasutamise ajal rasedusi; kuigi pole kinnitatud, et efavirens võiks põhjustada rasestumisvastase vahendi puudulikkude toimimist.
- **Sertraliin,** depressiooniravim, kuna arst võib muuta sertraliini annust.
- **Bupropioon,** depressiooniravim või suitsetamise mahajätmist toetav ravim, sest arstil võib osutada vajalikuks teie bupropiooniannust muuta.
- **Diltiaseem ja sarnased ravimid (nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks).** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi alustamisel võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Ravimid, mida kasutatakse organsiiriku äratõukamise vältimiseks (nimetatakse ka immunosupressandid),** nt tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus. Kui te alustate või lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise, jälgib teie arst tähelepanelikult immunosupressandi taset vereplasmas ja võib selle annust kohandada.
- **Varfariin või atsenokumarool** (ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise vähendamiseks): arst peab teile määratud varfariini või atsenokumarooli annust kohandama.

- **Hõlmikpuu ekstraktid** (taimne ravim).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi ajal ja 12 nädala jooksul pärast ravi ei tohi naised rasestuda.** Arst võib teha teile rasedustesti, veendumaks enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi alustamist, et te ei ole rase.

**Kui te võite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi ajal rasestuda,** peate kasutama usaldusväärset barjäärimeetodit (nt kondoom) koos teiste rasestumisvastaste meetoditega, nt suukaudsed tabletid või teised hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt implantaadid, süstid). Efavirens (üks Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka toimeainetest) võib püsida teie veres teatud aja jooksul pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peate jätkama eespool kirjeldatud rasestumisvastaste vahendite kasutamist 12 nädala jooksul pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise lõpetamist.

**Teavitage oma arsti kohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, tohite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võtta ainult juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et see on hädavajalik.

Tõsiseid väärarenguid on täheldatud loodetel loomkatsetes ja raseduse ajal efavirensi saanud naiste vastsündinutel.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

**Ärge imetage last Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga ravi ajal.** Nii HIV kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka koostisained võivad rinnapiima kaudu lapsele üle kanduda ja põhjustada tõsist kahjustust.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib põhjustada pearinglust, keskendumishäireid ja uimasust.** Nimetatud nähtude ilmnemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab naatriumi**

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitatav annus on:**

Üks tablett ööpäevas suukaudselt. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't tuleb võtta tühja kõhuga (üks tund enne või 2 tundi pärast sööki), soovitatavalt vahetult enne magamaminekut. See võib muuta mõned kõrvaltoimed (nt pearinglus, uimasus) vähem häirivaks. Neelake

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka alla tervelt koos veega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't tuleb võtta iga päev.

Kui arst otsustab lõpetada ühe Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka koostisaine kasutamise, võite saada efavirensi, emtritsitabiini ja/või tenofoviirdisoproksiili eraldi või koos teiste ravimitega HIV infektsiooni raviks.

### **Kui te võtate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablette, võib teil olla suurem tõenäosus selle ravimi võimalike kõrvaltoimete (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“) tekkimiseks. Pöörduge nõu küsimiseks oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tablettide pudel endaga kaasa, siis on teil lihtsam selgitada, mida te võtsite.

### **Kui te unustate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't võtta**

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annust võtmata.

**Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annus jääb vahele ja ravimi võtmise tavapärasest ajast on möödunud vähem kui 12 tundi**, võtke see niipea kui võimalik ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal.

**Juhul, kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud (selleni on jäänud vähem kui 12 tundi)**, jätke vahelejäänud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

**Kui te oksendasite tableti välja (1 tunni jooksul pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist)**, siis võtke teine tablett. Ärge oodake järgmise annuse võtmise ajani. Kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist, ei ole vaja teist tabletti võtta.

### **Kui te lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise**

**Ärge lõpetage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist ilma arstiga nõu pidamata.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi lõpetamine võib tõsiselt mõjutada teie reageerimist edaspidisele ravile. Kui te olete Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi lõpetanud, pidage arstiga nõu enne, kui alustate uuesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablettide võtmist. Kui teil on probleeme või kui teie annus vajab korrigeerimist, võib arst määrata teile Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka toimeained eraldi preparaatenäna.

**Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tablettide varu hakkab otsa lõppema**, küsige arstilt retsept ja ostke ravimit apteegist juurde. See on väga tähtis, sest kui ravi isegi lühiajaliselt lõpetada, võib viiruse hulk hakata suurenema. Seejärel on viirust raskem ravida.

**Kui teil on HIV infektsioon ja B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili (kaks kolmest Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka toimeainest) võtmise lõpetamist ilmnenud halvenenud vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad hepatiidi ägenemisele. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ravi lõpetamise korral võib arst soovitada teil taas alustada B-hepatiidi ravi. Te võite vajada maksafunktsiooni kontrollimiseks vereanalüüse 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnele kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidele ei ole ravi peatamine soovitatav, kuna see võib viia hepatiidi ägenemiseni ning võib olla eluohtlik.

→ Teatage oma arstile kohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi

infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: rääkige neist kohe oma arstile**

- **laktatsidoos** (piimhappe liig veres) on **harv** (võib esineda 1 patsiendil 1000-st), aga tõsine kõrvaltoime, mis võib olla eluohtlik. Järgmised kõrvalnähud võivad olla laktatsidoosi nähud:
  - sügav ja kiire hingamine;
  - uimasus;
  - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

→ **Kui kahtlustate endal laktatsidoosi, võtke viivitamata ühendust oma arstiga.**

#### **Muud võimalikud tõsised kõrvaltoimed**

Järgmised kõrvaltoimed võivad esineda **aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem; vt lõik 2)
- näo, huulte, keele või kõri paistetus
- vihane käitumine, enesetapumõtted, veidrased mõtted, paranoia, võimetus selgelt mõelda, meeleolumuutused, nägemis- või kuulmishallutsinatsioonid, enesetapukatsed, isiksusemuutus (psühhos), katatoonia (seisund, mille puhul patsient jääb mõneks ajaks liikumatuks ja sõnatuks)
- kõhunäärme põletikust põhjustatud kõhuvalu
- unustamine, segasus, krambihood, seosetu kõne, värisemine
- maksapõletikust põhjustatud naha või silmade kollasus, sügelemine või valu kõhus
- neerutorukeste kahjustused

Lisaks ülaltoodutele kuuluvad psühhiaatriliste kõrvaltoimete alla luulud (eksiarvamused), neuroos. Mõned patsiendid on sooritanud enesetapu. Need probleemid esinevad sagedamini patsientide puhul, kellel on eelnevalt esinenud psüühikahäireid. Alati teavitage oma arsti kohe nende sümptomite ilmnemisest.

Maksaga seotud kõrvaltoimed: kui olete ühtlasi nakatunud B-hepatiidi viirusega, võib teie hepatiit pärast ravi lõppemist süveneda (vt lõik 3).

Järgmised kõrvaltoimed on **harvad** (need võivad esineda kuni 1 patsiendil 1000-st):

- maksapuudulikkus, mis mõningatel juhtudel võib põhjustada surma või viia maksa siirdamiseni. Enamik juhte esines eelneva maksahaigusega patsientidel, aga mõnel juhul ka ilma eelneva maksahaigusega patsientidel
- neerupõletik, rohke uriinieritus ja janu tunne
- neeruprobleemidest, sh neerupuudulikkusest põhjustatud seljavalu. Teie arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida neerude talitlust
- luude pehmenemine (koos luuvaluga ning mõnikord luumurruga), mis võib tekkida

- neerutorukeste rakkude kahjustuse tagajärjel
- maksa rasvumine.

→ **Kui arvate, et teil võib esineda mõni nendest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige oma arstiga.**

### **Kõige sagedamad kõrvaltoimed**

Järgnevad kõrvaltoimed on **väga sagedad** (võivad esineda rohkem kui 1 patsiendil 10-st):

- peapööritus, peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine;
- lööbed (sh punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja naha paistetusega), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone;
- nõrkustunne.

*Analüüsid võivad samuti näidata:*

- fosfaatide sisalduse vähenemine veres;
- kreatiini kinaasi suurenenud taset veres, mis võib põhjustada lihasvalu ja nõrkust.

### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Järgmised kõrvaltoimed on **sagedad** (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st):

- allergilised reaktsioonid;
- koordineerimise- ja tasakaalu häired;
- mure- või masendustunne;
- unehäired, ebatahtlikud unenäod, keskendumisraskused, uimasus;
- valu, kõhuvalu;
- seedehäired, mis tekitavad söömisjärgset ebamugavustunnet, puhitustunnet, soolegaase;
- isupuudus;
- väsimus;
- sügelemine;
- nahavärvuse muutused, sh naha tumenemine laiguti, mis sageli algab kätelt ja jalataldadelt.

*Analüüsid võivad samuti näidata:*

- valgete vereliblede vähesust (valgete vereliblede vähesus võib muuta teid nakkustele vastuvõtlikumaks)
- maksa ja kõhunäärme talitluse häireid
- rasvhapete (triglütseriidid), bilirubiini- või suhkruisalduse suurenemine veres.

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100-st):

- lihaskoe lagunemine, lihasvalu või -nõrkus;
- aneemia (punaste vereliblede vähesus);
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo); vilin, tirisemine või muu püsiv müra kõrvus;
- ähmane nägemine;
- külmavärinad;
- rindade suurenemine meestel;
- vähenenud seksuaaltung;
- kuumahood;
- suukuivus;
- suurenenud isu.

*Analüüsid võivad samuti näidata:*

- kaaliumi taseme langust veres;
- kreatiniini taseme tõusu veres;

- valku uriinis;
- vere kolesteroolisisalduse suurenemine.

Lihaskoe lagunemine, luude pehmenemine (kaasnevad luuvalud ning mõnikord esinevad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja kaaliumi või fosfaatide sisalduse vähenemine veres võib esineda neerutorukeste rakkude kahjustuste tõttu.

Järgmised kõrvaltoimed on **harvad** (need võivad esineda 1 patsiendil 1000-st)

- sügelev nahalööve kokkupuutel päikesevalgusega.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on pakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 2 kuud, temperatuuril kuni 25°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab**

- Toimeained on efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (suktsinaadina).
- Teised koostisosad on:  
*Tableti sisu:* mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, naatriumkroskarmelloos, punane raudoksiid (E172), magneesiumstearaat, naatriumstearüülfumaraat.  
*Tableti kate:* polü(vinüülalkohol), makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172). Vt lõik 2 „Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab naatriumi“.

### **Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka välja näeb ja pakendi sisu**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka õhukese polümeerikattega tabletid on heleoranžikas-roosad, ovaalsed, kaksikkumerad kaldservadega tabletid. Tableti mõõdud: 20 mm x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on saadaval 30 tabletiga pudelis, mis on varustatud lastekindla plastikust korgiga ja sisaldab kuivatusainet, mis kaitseb tablette niiskuse eest.

Saadaval on järgmise suurusega pakendid: karp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga 1 pudelis ja

karp 90 õhukese polümeerikattega tabletiga 3 pudelis, igas 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootjad**

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

### **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 (1) 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

**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

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 751 1888

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.