

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Tabletit ovat vaalean oranssin-vaaleanpunertavia, ovaalinmuotoisia, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin koko: 20 x 11 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoiton ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon hyödyistä ei ole näyttöä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

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

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

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

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

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

Kun efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili otetaan tyhjiin mahaan, tenofoviirialtistuksen (AUC) odotetaan olevan noin 30 % pienempi kuin siinä tapauksessa, että pelkkä tenofoviiridisoproksiiliaineosa otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tietoja farmakokineettisen altistuksen pienenemisen kliinisistä seurauksista ei ole saatavilla. Potilaille, joilla on saavutettu virologinen hoitovaste, tällaisen altistuksen pienenemisen kliinisen merkityksen voidaan odottaa olevan vähäinen (ks. kohta 5.1).

Tapauksissa, joissa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen jonkin vaikuttavan aineen käyttö on syytä lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavilla erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

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

Annosmuutokset: jos efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta käytetään samanaikaisesti rifampisiin kanssa potilaille, jotka painavat vähintään 50 kg, voidaan harkita efavirensin lisäannoksen, 200 mg vuorokaudessa, antamista (yhteensä 800 mg) (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosväliä on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla. Potilaat, joilla on lievä maksasairaus (Child-Pugh-Turcotte (CPT) luokka A), voivat käyttää normaalia efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen suositusannosta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta, etenkin efavirensiin liittyvien hermosto-oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jos HIV-potilas, jolla on myös hepatiitti B -virusinfektio (HBV-infektio), lopettaa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon, häntä on seurattava tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa, koska plasman elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuuksien odotetaan pienenevän merkittävästi. Tämä vaikutus johtuu efavirensin aiheuttamasta CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktiosta, ja se saattaa johtaa elbasviirin/gratsopreviirin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö vorikonatsolin kanssa. Efavirensi vähentää merkittävästi plasman vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli taas suurentaa merkittävästi plasman efavirensipitoisuuksia. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joten efavirensiannosta ei voida muuttaa (ks. kohta 4.5).

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

Käyttö seuraavanlaisille potilaille:

- potilaan perheenjäsenellä on ilmennyt äkkikuolema tai synnynnäinen korjatun QT-ajan (QTc) pidentyminen sydänsähkökäyrässä tai mikä tahansa muu kliininen tila, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa
- potilaalla on ollut aiemmin oireisia sydämen rytmihäiriöitä tai kliinisesti merkittävä bradykardia tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion pienentynyt ejektiofraktio
- potilaalla on vaikeita elektrolyyttitasapainon häiriöitä, esim. hypokalemia tai hypomagnesemia.

Samanaikainen käyttö lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (proarytmiset lääkkeet).

Tällaisia lääkevalmisteita ovat

- ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet
- neuroleptit, masennuslääkkeet

- tietyt antibiootit, mukaan lukien tietyt lääkeaineet seuraavista ryhmistä: makrolidit, fluorokinolonit ja imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet
- tietyt antihistamiinit, joilla ei ole rauhoittavaa vaikutusta (terfenadiini, astemitsoli)
- sisapridi
- flekainidi
- tietyt malarialääkkeet
- metadoni (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirensia sisältävien valmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, joten

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti sytidiinianalogien kanssa (ks. kohta 4.5). Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja didanosinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä plasman velpatasviiri- ja voksilapreviiripitoisuuksien odotetaan pienenevän, kun niitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa. Tämä heikentää sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviirin terapeuttista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

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

Vaihto proteaasinästäjiin pohjautuvasta antiretroviraalisesta hoidosta

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että potilailla, jotka ovat saaneet proteaasinästäjiin pohjautuvaa antiretroviraalista hoitoa, hoidon vaihto efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteseen saattaa heikentää hoitovastetta (ks. kohta 5.1). Näitä potilaita on seurattava tarkoin mahdollisen viruskuorman suurenemisen varalta, ja lisäksi haittavaikutusten varalta, koska efavirensin turvallisuusprofiili poikkeaa proteaasinästäjien turvallisuusprofiilista.

Opportunistiset infektiot

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saaneille potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota tai muita HIV-infektion komplikaatioita, joten HIV-infektioon liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin on huolellisesti seurattava potilaan kliinistä tilaa.

HIV-tartunnat

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

Ruoan vaikutus

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteen ottaminen ruoan kanssa saattaa suurentaa efavirentsi-altistusta (ks. kohta 5.2) ja haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili tyhjään mahaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

Maksasairaudet

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoidon farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2). Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3) eikä sitä suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Efavirentsi metaboloituu pääasiassa CYP-järjestelmän välityksellä, joten varovaisuutta on noudatettava, kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti efavirentsin haittavaikutusten, etenkin hermosto-oireiden varalta. Maksasairautta on arvioitava laboratoriotulosten säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö (kuten krooninen aktiivinen hepatiitti), esiintyy tavallista useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aikana. Heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos saadaan näyttöä maksasairauden pahenemisesta tai seerumin transaminaasiarvot pysyvät jatkuvasti yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisina, efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoidon jatkamisen hyötyjä on punnittava suhteessa merkittävän maksatoksisuuden mahdollisiin riskeihin. Tällaisilla potilailla on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.8).

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

Maksaan liittyvät tapahtumat

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

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

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

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

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoidon turvallisuutta ja tehoa kroonisen HBV-infektion hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynamiikkatutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviirisoprosiili tehoavat myös hepatiitti B -virukseen, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoidon lopettamiseen HIV-potilailla, joilla

on myös HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja. HIV-potilaita, joilla on myös HBV-infektio ja jotka lopettavat efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään neljän kuukauden ajan efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisen jälkeen. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä on havaittu efavirensin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Vaihtoehtoja efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidolle on harkittava, kun potilaalla on kääntyvien kärkien takykardian kohonnut riski tai kun potilas saa lääkevalmistetta, johon tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski.

Psykkiset oireet

Efavirensihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu psyykkisiä haittavaikutuksia. Vakavien psyykkisten haittavaikutusten riski vaikuttaa olevan tavallista suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyykinen sairaus. Etenkin vaikea masennus on yleisempää potilailla, joilla on anamneesissa masennusta. Myös lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vaikeaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloja, psykoosin kaltaista käyttäytymistä ja katatoniaa. Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heille kehittyy esimerkiksi vaikeaan masennukseen tai psykoosiin viittaavia oireita tai itsemurha-ajatuksia. Tällöin lääkärin tulee arvioida, ovatko oireet mahdollisesti yhteydessä efavirensin käyttöön, ja selvittää tarvittaessa, ovatko hoidon jatkamiseen liittyvät riskit suuremmat kuin hoidosta saatavat hyödyt (ks. kohta 4.8).

Hermosto-oireet

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

Kouristuskohtaukset

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

Munuaisten vajaatoiminta

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annoksia on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttöä tulee välttää, jos potilas käyttää

samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten aineiden kanssa (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri, interleukiini-2) on välttämätöntä, munuaisten toimintaa on seurattava viikoittain (ks. kohta 4.5).

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

Tenofoviiridisoproksiilin klinisen käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikkenemistä, kreatiniiniarvon suurenemista, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (myös Fanconin oireyhtymää) (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa selvittää kaikkien potilaiden kreatiniinin poistuma ennen efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa sekä seurata munuaisten toimintaa (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaattiarvot) 2–4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidosta ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole munuaisten toiminnan riskitekijää. Jos potilaalla on anamneesissa munuaisten toimintahäiriö tai hänellä on munuaisten toimintahäiriön riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa saavan potilaan seerumin fosfaattipitoisuus on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma pienenee tasolle < 50 ml/min, munuaisten toiminta on arvioitava uudelleen viikon kuluessa. Samalla on mitattava veren glukoosipitoisuus, veren kaliumarvot ja virtsan glukoosipitoisuus (ks. kohta 4.8, proksimaalinen tubulopatia).

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on yhdistelmävalmiste, jonka eri aineiden annosteluväliä ei voida muuttaa. Näin ollen efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoito tulee lopettaa, jos potilaan kreatiniinin poistuman todetaan vahvistetusti olevan < 50 ml/min tai seerumin fosfaattipitoisuudet pienenevät tasolle < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan häiriön jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä. Jos jonkin efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen vaikuttavan aineen käyttö pitää lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina.

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilia verrattiin stavudiiniin 144 viikkoa (GS-99-903) kestäneessä tutkimuksessa, jossa kumpaakin lääkettä käytettiin yhdessä lamivudiinin ja efavirentsin kanssa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä. Molemmassa hoitoryhmissä havaittiin vähäistä lonkan ja selkärangan luuntiheyden pienenemistä. Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä todettiin 144 viikon aikana merkittävästi voimakkaampaa selkärangan luuntiheyden pienenemistä ja suurempia luun merkkiainearvojen muutoksia lähtötasoon nähden kuin vertailuryhmässä. Lonkan luuntiheys pieneni tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkittävästi enemmän 96 hoitoviikkoon saakka. Tässä tutkimuksessa 144 viikon aikana ei kuitenkaan havaittu murtumariskin suurenemista eikä saatu näyttöä kliinisesti merkittävistä luuston poikkeavuuksista.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) luuntiheyden pienenemistä oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariski on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski.

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia,

kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötäväikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös pienentää luuntiheyttä (bone mineral density, BMD).

Jos luustomuutoksia epäillään tai havaitaan, on potilas ohjattava tämän alan asiantuntijalle.

Ihoreaktiot

Kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon vaikuttavia aineita on käytetty erikseen, niiden käytön yhteydessä on ilmoitettu lievää tai keskivaikeaa ihottumaa. Efavirentsiin liittyvä ihottuma lievittyy yleensä, kun hoitoa jatketaan. Sopivat antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit saattavat parantaa hoidon siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1 %:lla efavirentsihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Erythema multiformen eli Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli noin 0,1 %. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoito tulee lopettaa, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomuuutoksia tai kuumetta. Efavirentsin käytöstä on vain vähän kokemusta potilailla, jotka olivat lopettaneet muiden ei-nukleosidirakenteisen käänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NNRTI) kuuluvien retroviruslääkkeiden käytön. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on ollut hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) NNRTI-hoidon aikana.

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondriotoiminnan häiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja/tai jotka ovat saaneet pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapauksille katsotaan olleen useita syitä, kuten kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio ja suuri painoindeksi. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee nivelsärkyä tai -kipua, niveljäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Potilaat, joilla on tiettyjä HIV-1-viruksen mutaatioita

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttöä tulee välttää, jos potilaalla on HIV-1-virus, jossa on K65R-, M184V/I- tai K103N-mutaatio (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Iäkkäät

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla maksan tai munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteella (ks. kohta 4.2).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili sisältää efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä lääkkeitä erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksia näillä lääkkeillä on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja aineosia (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirensia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. käytettäessä samanaikaisesti rifampisiinia (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, joten efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti sytidiinianalogien kanssa. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirensi on CYP3A4-, CYP2B6- ja UGT1A1-induktori *in vivo*. Jos aineita, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, käytetään samanaikaisesti efavirensin kanssa, niiden pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä. Efavirensi saattaa olla CYP2C19- ja CYP2C9-induktori; myös estymistä on kuitenkin havaittu *in vitro* eikä näiden entsyymien substraattien kanssa tapahtuvan samanaikaisen käytön nettovaikutus ole selvillä (ks. kohta 5.2).

Efavirensialtistus voi suurentua, jos sen kanssa käytetään CYP3A4- tai CYP2B6-entsyymien toimintaa estäviä lääkevalmisteita (esimerkiksi ritonaviiria) tai elintarvikkeita (esimerkiksi greippimehua). Näitä entsyymejä indusoivat aineet tai rohdosvalmisteet (esimerkiksi

neidonhiuspuu-uutteet ja mäkikuisma), voivat aiheuttaa efavirensin plasmapitoisuuden pienentymistä. Mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neidonhiuspuu-uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

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

Kannabinoideihin liittyvät yhteisvaikutukset

Efavirensi ei sitoudu kannabinoireseptoreihin. Virtsan kannabinoideitesteissä on ilmoitettu vääriä positiivisia tuloksia joissakin seulontatesteissä ei-infektoituneilla henkilöillä ja HIV-potilailla, jotka saivat efavirensia. Tällaisissa tapauksissa testitulokset suositellaan varmistamaan tarkemmalla menetelmällä, kuten kaasukromatografialla/massaspektrometrialla.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

Elbasviiri/gratsopreviiri

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö samanaikaisesti elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska sen seurauksena virologinen vaste elbasviiriin/gratsopreviiriin saattaa hävitä (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

Vorikonatsoli

Tavanomaisten efavirensi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

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

Metamitsoli

Metamitsolin, joka on metaboloivien entsyymien, mukaan lukien CYP2B6:n ja CYP3A4:n indusoija, samanaikainen käyttö efavirensin kanssa voi aiheuttaa efavirensin plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun efavirensin kanssa käytetään samanaikaisesti metamitsolia; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa ja jotka voivat johtaa kääntyvien kärkein takykardiaan, on vasta-aiheista. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, neuroleptit ja masennuslääkkeet, tietyt antibiootit, kuten tietyt seuraavien ryhmien

lääkeaineet: makrolidit, fluorokinolonit ja imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet, tietyt antihistamiinit, joilla ei ole rauhoittavaa vaikutusta (terfenadiini, astemitsoli), sisapridi, flekainidi, tietyt malarialääkkeet ja metadoni (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Atatsanaviiri/ritonaviiri

Samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa käytettävän atatsanaviirin/ritonaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Näin ollen atatsanaviirin/ritonaviirin ja efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).

Didanosiiini

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).

Sofosbuviiri/velpatasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Munuaisten kautta eliminoituvat lääkevalmisteet

Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri eliminoituvat lähinnä munuaisteitse, joten efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja munuaisten toimintaa heikentävien tai tubulusten kautta tapahtuvasta aktiivisesta erityksestä kilpailevien lääkevalmisteiden (kuten sidofoviirin) käyttö voi suurentaa emtrisitabiiniin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

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

Pratsikvanteeli

Samanaikaista käyttöä pratsikvanteelin kanssa ei suositella, sillä efavirensin aiheuttama maksametabolian lisääntyminen johtaa plasman pratsikvanteelipitoisuuksien merkittävään laskuun ja mahdollisesti hoidon epäonnistumiseen. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, voidaan harkita pratsikvanteeliannoksen suurentamista.

Muut yhteisvaikutukset

Taulukossa 1 esitetään efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (Taulukoissa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta). Jos 90 % luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

Taulukko 1: Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmävalmisteen tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkeainepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteasiinestäjät		

<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (300 mg x 1 / 100 mg x 1 / 245 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42–↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50–↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46–↑ 10)</p> <p>Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaisten toiminnan häiriöitä.</p>	<p>Atatsanaviirin/ritonaviirin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 100 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)</p> <p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 200 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔* (↓ 9 %–↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8–↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31–↓ 51)</p> <p>Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔** (↓ 10 %–↑ 26 %) C_{max}: ↔** (↓ 5 %–↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %** (↓ 16–↑ 49) (CYP3A4-induktio).</p> <p>* Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöön annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvojen pieneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa.</p> <p>** Perustuu historiallisiin vertailuihin.</p> <p>Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.</p>	
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	
<p>Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2* / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)</p> <p>*suositeltua pienemmät annokset; samantapaisia löydöksiä odotetaan suositelluilla annoksilla.</p>	<p>Darunaviiri: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (CYP3A4-estyminen)</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö yhdessä 800/100 mg darunaviirin/ritonaviirin kanssa kerran päivässä saattaa johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C_{min}-arvoon. Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta pitää käyttää yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, on käytettävä hoitoa, jossa annetaan 600/100 mg darunaviiriä/ritonaviiriä kaksi kertaa päivässä. Darunaviiriä/ritonaviiriä tulee käyttää varoen yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa. Ks. kohta ritonaviiri alla. Munuaisten toiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen, etenkin potilailla, joilla on systeeminen sairaus tai munuaistauti sekä munuaistoksisia aineita käyttävillä potilailla.</p>
<p>Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (300 mg x 2* / 100 mg x 2 / 245 mg x 1)</p> <p>*suositeltua pienempi annos</p>	<p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %</p>	
<p>Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eri eliminaatioreittien vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.</p>	

Fosamprenaviiri/ritonaviiri/ efavirensi (700 mg x 2 / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Efavirensi/emtrisitabiini/teno foviiridisoproksiilivalmistetta ja fosamprenaviiria/ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Ks. kohta ritonaviiri alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/ emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Indinaviiri/efavirensi (800 mg 8 tunnin välein / 200 mg x 1)	Efavirensi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinaviiri: AUC: ↓ 31 % (↓ 8–↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Indinaviirialtistuksen havaittiin pienenevän vastaavasti, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 tunnin välein ja efavirensia samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1. (CYP3A4-induktio) Efavirensin käyttö yhdessä pieni- annoksisen ritonaviirin ja jonkin proteasiinestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta alla.	Efavirensi/emtrisitabiini/teno foviiridisoproksiilivalmisteen ja indinaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Havaittujen farmako- kineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan sekä efavirensi/emtrisitabiini/tenofo- viiridisoproksiilivalmisteen sisältämää efavirensia että indinaviiria sisältävää hoitoa.
Indinaviiri/emtrisitabiini (800 mg 8 tunnin välein / 200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinaviiri/tenofoviiridisoproksiili (800 mg 8 tunnin välein / 245 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri- disoproksiili (400 mg x 2 / 100 mg x 2 / 245 mg x 1)	Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25–↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37–↑ 66) Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaisten toiminnan häiriöitä.	Efavirensi/emtrisitabiini/teno foviiridisoproksiilivalmisteen ja lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos- suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirensi/emtrisitabiini/tenofo- viiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.

<p>Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirentsi</p> <p>Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit/efavirentsi (400/100 mg x 2 / 600 mg x 1)</p> <p>(500/125 mg x 2 / 600 mg x 1)</p>	<p>Lopinaviirialtistus pieni huomattavasti, jolloin lopinaviirin/ritonaviirin annosta oli muutettava. Kun lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) käytettiin 533 mg/133 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa yhdessä efavirentsin ja kahden nukleosidirakenteisen käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NRTI) kanssa, saavutetut plasman lopinaviiripitoisuudet olivat samankaltaisia kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) annoksina 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä (historialliset tiedot).</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä. Lopinaviirin/ritonaviirin annosta on muutettava, kun sitä annetaan efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasinestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.</p>	
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	
<p>Ritonaviiri/efavirentsi (500 x 2 / 600 x 1)</p>	<p>Ritonaviiri: AUC aamuisin: ↑ 18 % (↑ 6–↑ 33) AUC iltaisin: ↔ C_{max} aamuisin: ↑ 24 % (↑ 12–↑ 38) C_{max} iltaisin: ↔ C_{min} aamuisin: ↑ 42 % (↑ 9–↑ 86) C_{min} iltaisin: ↑ 24 % (↑ 3–↑ 50)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10–↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4–↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7–↑ 46) (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen)</p> <p>Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg x 2 tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (potilailla esiintyi esimerkiksi huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.) Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	<p>Ritonaviirin (600 mg) ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta käytetään pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, efavirentsin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen on otettava huomioon. Syynä on mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus.</p>
<p>Ritonaviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	
<p>Ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	

Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirensin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasimestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja sakinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Sakinaviirin/ritonaviirin ja efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasimestäjänä yhdessä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa ei suositella.
Sakinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiilia käytettiin samanaikaisesti ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin kanssa.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
CCR5-antagonisti		
Maraviroki/efavirensi (100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38–↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37–↓ 62) Efavirensipitoisuuksia ei ole mitattu, vaikutusta ei ole odotettavissa.	Ks. maravirokivalmisteen valmisteyhteenveto.
Maraviroki/tenofoviiridisoproksiili (300 mg x 2 / 245 mg x 1)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiripitoisuuksia ei ole mitattu, vaikutusta ei ole odotettavissa.	
Maraviroki/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Integraasientsyymimestäjä		
Raltegraviiri/efavirensi (400 mg kerta-annos / -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja raltegraviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Raltegraviiri/tenofoviiridisoproksiili (400 mg x 2 / -)	Raltegraviiri: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (yhteisvaikutusmekanismi ei tiedossa) Tenofoviiri: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegraviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
NRTI- ja NNRTI-lääkkeet		
NRTI-lääkkeet/efavirensi	Efavirensilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden NRTI-lääkkeiden kuin lamivudiinin, tsidovudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kanssa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä todennäköisesti esiinny, sillä NRTI-lääkkeet eliminoituvat eri reittiä kuin efavirensi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metabolia-entsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Lamivudiinin ja efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen sisältämän emtrisitabiinin samankaltaisuudesta johtuen efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen käytöstä ei ole ollut hyötyä tehon ja turvallisuuden kannalta, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilinkäyttö samanaikaisesti didanosinin kanssa suurentaa systeemistä didanosiniinialtistusta 40–60 %.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden ja didanosinin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Didanosini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Suurentunut systeeminen didanosiniinialtistus saattaa lisätä didanosiniin liittyviä haittavaikutuksia. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Elbasviiri/gratsopreviiri + efavirentsi	<p>Elbasviiri: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus elbasviiriin)</p> <p>Gratsopreviiri: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus gratsopreviiriin)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden käyttö samanaikaisesti elbasviirin/gratsopreviiriin kanssa on vasta-aiheista, koska sen seurauksena virologinen vaste elbasviiriin/gratsopreviiriin saattaa hävitä. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio aiheuttamasta plasman elbasviiri-/gratsopreviiripitoisuuksien merkittävästä pienenemisestä. Ks. lisätietoja elbasviirin/gratsopreviiriin valmisteyhteenvedosta.

<p>Glekapreviiri/pibrentasviiri/ efavirentsi</p>	<p><i>Odotettu:</i> Glekapreviiri: ↓ Pibrentasviiri: ↓</p>	<p>Glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikainen käyttö efavirentsin (efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden aineosan) kanssa saattaa pienentää merkittävästi glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää terapeuttista vaikutusta. Glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikaista käyttöä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden kanssa ei suositella. Katso lisätietoja glekapreviirin/pibrentasviirin valmisteyhteenvedosta.</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg / 400 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24)</p> <p>Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14–↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143)</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteeseen ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän plasman velpatasviiri- ja voksilapreviiripitoisuuksia. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteeseen ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Yhteisvaikutuksia tutkittu ainoastaan sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa.</p> <p><i>Odotettu:</i> voksilapreviiri: ↓</p>	
<p>Sofosbuviiri (400 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja sofosbuviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.</p>
<p>Antibiootit</p>		

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

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

Artemeetteri/lumefantriini/efavirensi (20/120 mg tabletti, 6 neljän tabletin annosta, kukin 3 päivän aikana/600 mg x 1)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirensi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Koska artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin pienentyneet pitoisuudet voivat johtaa malarialääkkeiden tehon heikkenemiseen, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja artemeetteri- / lumefantriinitabletteja samanaikaisesti.
Artemeetteri/lumefantriini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Artemeetteri/lumefantriini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirensi (250/100 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Atovakvoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62–↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20–↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7–↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakvonin/proguaniilin samanaikaista käyttöä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa pitää välttää.
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/efavirensi (400 mg x 1 / 600 mg x 1)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20–↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15–↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24–↓ 44) Efavirensi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32–↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15–↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41–↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio, efavirensipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Efavirensin ja karbamatsepiinin samanaikaista käyttöä, kun jompaa-kumpaa lääkettä käytetään suurempina annoksina, ei ole tutkittu.	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia. Jonkin muun epilepsialääkkeen käyttöä tulee harkita. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Karbamatsepiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Karbamatsepiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut epilepsialääkkeet, jotka ovat CYP-isoosyymien substraatteja	Yhteisvaikutuksia efavirensin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Efavirensi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai CYP-isoosyymien substraatteina toimivien epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Jos efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta käytetään samanaikaisesti jonkin epilepsialääkkeen kanssa, joka on CYP-isoosyymien substraatti, epilepsialääkkeen pitoisuudet tulee määrittää säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirensi (250 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkittävää vaikutusta efavirensin farmakokinetiikkaan. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävää vaikutusta valproiinihapon farmakokinetiikkaan ei ole.	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja valproiinihappoa voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Potilaita tulee seurata kouristuskohtausten hallitsemiseksi.
Valproiinihappo/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Valproiinihappo/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/efavirensi Gabapentiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat ainoastaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile efavirensin kanssa samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja vigabatriinia tai gabapentiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Vigabatriini/emtrisitabiini Gabapentiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/tenofoviiridisoproksiili Gabapentiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini/efavirensi Asenokumaroli/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirensi saattaa suurentaa tai pienentää varfariinin tai asenokumarolin pitoisuuksia plasmassa ja lisätä tai vähentää varfariinin tai asenokumarolin vaikutuksia.	Jos varfariinia tai asenokumarolia käytetään samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa, varfariinin tai asenokumarolin annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Sertraliini/efavirensi (50 mg x 1 / 600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27–↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15–↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31–↓ 58) Efavirensi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6–↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Jos sertraliinia käytetään samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa, sertraliiniannosta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella.
Sertraliini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sertraliini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Paroksetiini/efavirensi (20 mg x 1 / 600 mg x 1)	Paroksetiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirensi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta ja paroksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Paroksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/tenofoviirisoprosiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili on hyvin samankaltainen kuin paroksetiinin (molemmat ovat voimakkaita CYP2D6-estäjiä), joten on todennäköistä, että efavirensilla ei ole yhteisvaikutuksia myöskään fluoksetiinin kanssa.	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta ja fluoksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Fluoksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/tenofoviirisoprosiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirensi [150 mg kerta-annos (depotmuodossa) / 600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48–↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21–↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20–↑ 80) (CYP2B6-induktio)	Bupropioniannosta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella mutta bupropionin suositeltua suurinta sallittua annosta ei saa ylittää. Efavirensin kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Bupropioni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Bupropioni/tenofoviirisoprosiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN LÄÄKKEET		
Kalsiuminestäjät		
Diltiatseemi/efavirensi (240 mg x 1 / 600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55–↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50–↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44–↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59–↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57–↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44–↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7–↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) Efavirensi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5–↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6–↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirensin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkittävänä.	Jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteen kanssa, diltiatseemiannosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto).
Diltiatseemi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Diltiatseemi/tenofoviirisoprosiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia efavirensin, emtrisitabiinin tai tenofoviiri-disoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Jos efavirensia käytetään yhdessä jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Jos kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiilivalmisteen kanssa, kalsiuminestäjän annosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
RASVA-ARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirensi (10 mg x 1 / 600 mg x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34–↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1–↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13–↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0–↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0–↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9–↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21–↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2–↓ 26)	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiilivalmisteen kanssa (ks. kyseisen atorvastatiinin valmisteyhteenveto).
Atorvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atorvastatiini/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/efavirensi (40 mg x 1 / 600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26–↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59–↑ 12)	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Pravastatiinin annosta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiilivalmisteen kanssa (ks. kyseisen pravastatiinin valmisteyhteenveto).
Pravastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/efavirensi (40 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62–↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63–↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39–↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32–↓ 58) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52–↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55–↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirensin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirensin AUC- eikä C _{max} -arvoihin.	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annosta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiilivalmisteen kanssa (ks. kyseisen simvastatiinin valmisteyhteenveto).
Simvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Rosuvastatiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini erittyy pääosin muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten yhteisvaikutuksia efavirensin kanssa ei ole odotettavissa.	Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja rosuvastatiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Rosuvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Suun kautta: Etinyyliestradioli+norgestimaatti/ efavirensi (0,035 mg+0,25 mg x 1 / 600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14–↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62–↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39–↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79–↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79–↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77–↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80–↓ 90) (metabolian induktio) Efavirensi: ei kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etinyyliestradioli/tenofoviiri-disoproksiili (- / 245 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/ emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pistos: Depomedroksiprogesteroniasetaatti (DMPA)/efavirensi (150 mg IM kerta-annos DMPA)	3 kuukauden yhteisvaikutustutkimuksessa ei MPA:n farmakokineettisissä parametreissa havaittu merkittäviä eroja verrattaessa efavirensia sisältävää retroviruslääkitystä saavia potilaita sellaisiin potilaisiin, joilla ei ole retroviruslääkitystä. Toiset tutkijat päätyivät samantapaisiin tuloksiin, vaikkakin toisessa tutkimuksessa plasman MPA-pitoisuuksissa ilmeni suurempia eroja. Molemmissa tutkimuksissa efavirensia ja DMPA:ta saavilla potilailla plasman progesteronipitoisuus pysyi alhaisena ovulaation suppressiosta johtuen.	Saatavilla olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
DMPA/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
DMPA/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Implantaatti: Etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreelin heikentynyttä altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on satunnaisesti ilmoitettu etonogestreeliehkäisyn pettämisestä potilailla, jotka käyttävät efavirentsiä.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etonogestreeli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Etonogestreeli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressiiviset lääkeaineet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressiivisen lääkeaineen altistusta ↓ saattaa esiintyä (CYP3A4-induktio). Kyseisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden ei odoteta vaikuttavan efavirentsi-altistukseen.	Immunosuppressiivisen lääkeaineen annosten muuttaminen saattaa olla tarpeellista. Immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin kahden viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet) on suositeltavaa efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.
Takrolimuusi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (0,1 mg/kg x 1 / 200 mg / 245 mg x 1)	Takrolimuusi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviiridisoproksiili: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDIT		
Metadoni/efavirentsi (35–100 mg x 1 / 600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33–↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25–↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisilla suonensisäisten huumeiden käyttäjillä tehdyssä tutkimuksessa efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö pienensi plasman metadonipitoisuuksia ja johti opiaattien vieroitusoireiden kehittymiseen. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden lievittämiseksi.	Samanaikaista käyttöä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa tulee välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili (40-110 mg x 1/245 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Buprenorfiinaltistuksen pienentymisestä huolimatta potilailla ei esiintynyt vieroitusoireita. Buprenorfiinin annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa käytettäessä sitä samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa.
Buprenorfiini/naloksoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

¹ Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta käyttävien naisten on vältettävä raskaaksi tulemista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee tehdä raskaudesta ennen efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamista.

Ehkäisy miehille ja naisille

Muiden ehkäisy menetelmien (kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, ks. kohta 4.5) lisäksi efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana on aina käytettävä jotakin estemenetelmää. Efavirentsin puoliintumisaika on pitkä, joten on suositeltavaa käyttää riittävää ehkäisyä 12 viikon ajan efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Efavirentsi

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

Heinäkuuhun 2013 mennessä retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) oli tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirentsiä

sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (766 elävänä syntynyttä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden synnyneiden poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyypiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirensiä sisältämättömille hoidoille altistuneilla lapsilla sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5-1 tapausta 1 000:tta elävänä syntynyttä kohden.

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

Emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa.

Imetys

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sen vuoksi efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

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

Hedelmällisyys

Tietoja efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu efavirensin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea,

neuropsykiatrisia haittavaikutuksia (mukaan lukien vaikea masennus, itsemurha, psykoosin kaltainen käyttäytyminen, kouristuskohtaukset), vaikeita maksatapahtumia, haimatulehdusta ja (jopa kuolemaan johtanutta) maitohapposidoosia on raportoitu.

Harvoin on myös raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), jotka johtavat joskus luustomuutoksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamiseen saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- tai HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen antaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Haittavaikutustaulukko

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

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

Yleiset:

- ruokahaluttomuus

Melko harvinaiset:

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

Taulukko 2: Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon käyttöön liitetyt haittavaikutukset lueteltuina efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon vaikuttavan aineen (niiden vaikuttavien aineiden) mukaan, josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat.

	Efavirensi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>			
Yleiset		neutropenia	
Melko harvinaiset		anemia ¹	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>			
Yleiset		allergiset reaktiot	
Melko harvinaiset	yliherkkyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>			

	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
Hyvin yleiset			hypofosfatemia ²
Yleiset	hypertriglyseridemia ³	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset	hyperkolesterolemia ³		hypokalemia ²
Harvinaiset			maitohappoasidoosi
<i>Psykkiset häiriöt:</i>			
Yleiset	masennus (vaikeaa 1,6 %:lla) ³ , ahdistuneisuus ³ , poikkeavat unet ³ , unettomuus ³	poikkeavat unet, unettomuus	
Melko harvinaiset	itsemurhayritykset ³ , itsemurha-ajatukset ³ , psykoosi ³ , mania ³ , vainoharhat ³ , aisti- harhat ³ , euforia ³ , tunnelabiilius ³ , sekavuustilat ³ , aggressio ³ , katatonia ³		
Harvinaiset	itsemurhat ^{3,4} , harhaluulot ^{3,4} , neuroosi ^{3,4}		
<i>Hermosto:</i>			
Hyvin yleiset		päänsärky	huimaus
Yleiset	pikkuaiivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt ³ , unisuus (2,0 %) ³ , päänsärky (5,7 %) ³ , tarkkaavuushäiriöt (3,6 %) ³ , huimaus (8,5 %) ³	huimaus	päänsärky
Melko harvinaiset	kouristukset ³ , amnesia ³ , ajattelun poikkeavuudet ³ , ataksia ³ , koordinaatiohäiriöt ³ , agitaatio ³ , vapina		
<i>Silmät:</i>			
Melko harvinaiset	näön hämärtyminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>			
Melko harvinaiset	tinnitus, kierto huimaus		
<i>Verisuonisto:</i>			
Melko harvinaiset	punastuminen		
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>			
Hyvin yleiset		ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	amylaasiarvojen suureneminen, myös haiman amylaasiarvojen suureneminen, seerumin lipaasiarvojen suureneminen, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset	haimatulehdus		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>			

	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
Yleiset	ASAT-arvon suurentuminen, ALAT-arvon suurentuminen, gammaglutamyyli transferaasi (GGT) -arvon suurentuminen	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	transaminaasiarvojen suureneminen
Melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus		
Harvinaiset	maksan vajaatoiminta ^{3,4}		maksan steatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>			
Hyvin yleiset	ihottuma (keskivaikeavaikea, 11,6 %, kaikki vaikeusasteet, 18 %) ³		ihottuma
Yleiset	kutina	vesirakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) ¹	
Melko harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme ³ , vaikea ihottuma (< 1 %)	angioedeema ⁴	
Harvinaiset	allerginen valoihottuma		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>			
Hyvin yleiset		suurentuneet kreatiini-kinaasiarvot	
Melko harvinaiset			rabdomyolyysi ² , lihasheikkous ²
Harvinaiset			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{2,4} , myopatia ²
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>			
Melko harvinaiset			kreatiniiniarvojen suureneminen, valkuaisvirtsaus, proksimaalinen tubulopatia (mm. Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset			munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti munuaistubulusten nekroosi, munuaistulehdus (mm. akuutti interstiaalinen nefriitti) ⁴ , munuaisperäinen diabetes insipidus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>			
Melko harvinaiset	gynecomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>			
Hyvin yleiset			voimattomuus
Yleiset	väsymys	kipu, voimattomuus	

¹ Pediatriassa potilailla, joille annettiin emtrisitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmentaatiota).

² Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä

tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

³ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma

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

Psykenoireet

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

Hermosto-oireet

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

Efavirentsin aiheuttama maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu, kun tenofoviiridisoproksiilia on käytetty yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten vaikea maksan vajaatoiminta (CPT, luokka C) (ks. kohta 4.3), tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkevalmisteita, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Pediatriset potilaat

Saatavissa olevat turvallisuustiedot ovat riittämättömät alle 18-vuotiaiden lasten osalta. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoitoa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla maksan tai munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteella (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

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

Tutkimuksessa GS-01-934 vain rajallisella määrällä potilaita oli lisäksi HBV-infektio (n = 13) tai HCV-infektio (n = 26). Efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin haittavaikutusprofiili oli samankaltainen niillä potilailla, joilla oli HIV-infektion lisäksi myös HBV- tai HCV-infektio, kuin niillä, joilla oli HIV-infektio ilman ko-infektiota. Kuten tässä potilaspopulaatiossa voidaan kuitenkin odottaa, ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen oli yleisempää kuin HIV-potilailla yleensä.

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Joillakin potilailla, jotka ottivat vahingossa 600 mg efavirentsiä kahdesti vuorokaudessa, ilmoitettiin

hermosto-oireiden lisääntymistä. Yhdellä potilaalla esiintyi tahdosta riippumattomia lihassupistuksia.

Hoito

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Efavirensi on HIV 1-viruksen ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Efavirensi estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymiä ei-kilpailevasti. Se ei estä merkittävästi HIV-2:n käänteiskopioijaentsyymiä eikä solujen DNA-polymeraaseja (α , β , γ tai δ). Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adensiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

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

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja estäjiä, eikä mitokondriotoksisuutta ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

Sydämen elektrofysiologia

Efavirensin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa, aktiivi- ja lumekontrolloidussa QT-aikaa koskeneessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, joka käsitti kiinteän yhden sekvenssin, kolme hoitojaksoa ja kolme hoitoa. Tutkimukseen osallistui 58 tervettä tutkittavaa, joilla ilmeni runsaasti CYP2B6-polymorfismia. Kun tutkittaville, joilla on CYP2B6 *6/*6-genotyyppi, oli annettu efavirensia 600 mg:n vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan, efavirensin keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) oli 2,25-kertainen verrattuna keskimääräiseen C_{max} -arvoon tutkittavilla, joilla on CYP2B6 *1/*1-genotyyppi. Efavirensipitoisuuden ja QTc-ajan pidentymisen todettiin olevan suoraan verrannollisia toisiinsa. Pitoisuuden ja QTc-ajan välisen suhteen perusteella QTc-aika pidentyi keskimäärin 8,7 ms ja pidennyksen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 11,3 ms tutkittavilla, joilla on CYP2B6 *6/*6-genotyyppi ja joille oli annettu efavirensia 600 mg:n vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

Antiviraalinen teho *in vitro*

Efavirensilla on todettu antiviraalista tehoa useimpia B-alatyyppiin kuulumattomia isolaatteja vastaan

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

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

Resistenssi

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

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

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

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

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

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

- M184V/I-mutaatio ilmaantui 2:een 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista efavirensi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin efavirensi + lamivudiini/tsidovudiiniryhmästä (p < 0,05, Fisherin eksaktilla testillä, jossa verrattiin emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmää

- lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
 - Genotyypistä resistenssiä efavirensille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta efavirensi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta efavirensi + lamivudiini/tsidovudiiniryhmässä. Yhteenveto resistenssimutaation kehittymisestä esitetään taulukossa 3.

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

	Efavirensi+ emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproksiili (N = 244)	Efavirensi+ lamivudiini/ tsidovudiini (N = 243)
Resistenssianalyysi viikolla 144	19	31
Hoidon aikaiset genotyypit	19 (100 %)	29 (100 %)
Efavirensiresistenssi ¹	13 (68 %)	21 (72 %)
K103N	8 (42 %)	18* (62 %)
K101E	3 (16 %)	3 (10 %)
G190A/S	2 (10,5 %)	4 (14 %)
Y188C/H	1 (5 %)	2 (7 %)
V108I	1 (5 %)	1 (3 %)
P225H	0	2 (7 %)
M184V/I	2 (10,5 %)	10* (34,5 %)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAM ²	0	2 (7 %)

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

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

² Tymidiinianalogeihin liittyviä mutaatioita olivat D67N (n = 1) ja K70R (n = 1).

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

144 viikkoa kestäneessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-positiivisille potilaille, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu retroviruslääkkeillä, annettiin joko efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia kerran vuorokaudessa tai lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta kahdesti vuorokaudessa ja efavirensiä kerran vuorokaudessa (ks. Emsitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon valmisteyhteenveto). Potilaille, jotka olivat mukana 144 viikkoa kestäneen GS-01-934-tutkimuksen loppuun asti kummassa tahansa hoitoryhmässä, tarjottiin mahdollisuutta osallistua tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, jossa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa otettiin tyhjään mahaan. Tietoja on saatu 286 potilaasta, jotka vaihtoivat efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoon: heistä 160 oli

saanut aiemmin efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoprosiilia ja 126 lamivudiini/tsidovudiinia ja efavirensia. Alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta virologinen vaste säilyi suurella osalla potilaista, jotka saivat efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilia tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoiton kestänyt 96 viikkoa plasman HIV-1 RNA -arvo oli 82 %:lla potilaista edelleen < 50 kopiota/ml ja 85 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml (intention to treat -analyysi (ITT), ei tietoja = hoito epäonnistui).

AI266073-tutkimus oli 48 viikon pituinen avoin, satunnaistettu kliininen tutkimus HIV-potilailla. Siinä verrattiin efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoiton tehoa retroviruslääkitykseen, johon kuului vähintään kaksi nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää (NRTI-lääkettä) ja proteaasimestäjä tai ei-nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä; kuitenkin lääkitys ei sisältänyt kaikkia efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoiton vaikuttavia aineita (efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoprosiilia).

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili otettiin tyhjän mahaan (ks. kohta 4.2). Potilaiden hoito ei ollut koskaan virologisesti epäonnistunut minkään aiemman retroviruslääkityksen aikana eikä heillä ollut mitään HIV-1-mutaatioita, joiden tiedetään aiheuttavan resistenssiä jollekin efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoiton kolmesta vaikuttavasta aineesta, ja heillä saavutettu virologinen vaste oli säilynyt lähtötilanteeseen mennessä vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaat joko siirtyivät efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoitoon (N = 203) tai jatkoivat aiemman retroviruslääkityksensä käyttöä (N = 97). 48 viikon tiedot osoittivat, että kun potilaat satunnaistettiin siirtymään efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoitoon, virologiset vaste prosentit pysyivät hyvinä ja olivat verrattavissa heidän aiempaan hoitoonsa (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: 48 viikon tehokkuustiedot AI266073-tutkimuksesta, jossa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoitoa annettiin potilaille, jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa käytettäessä

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

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

M: Puuttuu

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

Kun kaksi potilasryhmää analysoitiin erikseen, oli edeltävästi proteaasimestäjillä hoidettujen potilaiden ryhmässä vasteen saaneiden lukumäärä matalampi niillä, jotka olivat vaihtaneet efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoitoon [92,4 % verrattuna 94,0 % PVV (herkkyysanalyysi) vastaavasti efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili- ja SBR-potilaille (SBR, *stayed on their baseline regimen*); ero (95 % CI) oli -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Edeltävästi NNRTI-hoidettujen ryhmässä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili- ja SBR-potilaissa vasteen saaneita oli vastaavasti 98,9 % verrattuna 97,4 %; ero (95 % CI) oli 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

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

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

Edeltävä hoito efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon vaikuttavilla aineilla (N = 299)	Edeltävä hoito NNRTI-lääkkeisiin pohjautuvalla lääkityksellä (N = 104)	Edeltävä hoito proteaasinestäjiin pohjautuvalla lääkityksellä (N = 34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

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

Potilaat, joilla on sekä HIV että HBV

Rajallisten kliinisten kokemusten perusteella vaikuttaa siltä, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili pienentävät nähtävästi myös HBV-DNA-arvoja, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon potilailla, joilla on sekä HIV että HBV. HBV-DNA-arvot pienenevät 3 log₁₀ emtrisitabiinihoidon aikana ja 4–5 log₁₀ tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Parametrit	Efavirentsi (n = 45)			Emtrisitabiini (n = 45)			Tenofoviiridisoproksiili (n = 45)		
	Testattava valmiste	Viitevalmiste	GMR (%) (90 % CI)	Testattava valmiste	Viitevalmiste	GMR (%) (90 % CI)	Testattava valmiste	Viitevalmiste	GMR (%) (90 % CI)
C_{max} (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)

	Efavirentsi (n = 45)			Emtrisitabiini (n = 45)			Tenofoviiridisoproksiili (n = 45)		
AUC_{0-viim.} (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_½ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Testattava valmiste: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjiin mahaan.

Viitevalmiste: yksi 600 mg efavirentsi-tabletti, yksi 200 mg emtrisitabiinikapseli ja yksi 245 mg tenofoviiridisoproksiilitabletti kerta-annoksena tyhjiin mahaan otettuna.

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

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

Imeytyminen

HIV-potilailla efavirentsin huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 5 tunnissa ja vakaan tilan pitoisuudet 6–7 päivässä. Efavirentsiä 600 mg kerran vuorokaudessa saaneilla 35 potilaalla vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) oli $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [keskiarvo \pm keskihajonta (SD) (vaihtelukerroin (% CV))], vakaan tilan C_{min} -arvo $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %) ja AUC-arvo $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40 %).

Emtrisitabiini imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annostelusta. Kahdellakymmenellä HIV-positiivisella potilaalla, jotka saivat toistuvia emtrisitabiiniannoksia suun kautta, C_{max} oli $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (keskiarvo \pm SD) (39 % CV), vakaan tilan C_{min} $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80 %) ja AUC $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31 %), kun annosväli oli 24 tuntia.

Kun HIV-1-positiivisille potilaille annettiin suun kautta yksi 245 mg kerta-annos tenofoviiridisoproksiilia tyhjiin mahaan, tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin tunnin kuluessa. C_{max} -arvo ja AUC-arvo (keskiarvo \pm SD) (% CV) olivat $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %) ja $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30 %). Tenofoviiridisoproksiilista saatavan tenofoviirin oraalinen hyötyosuus oli noin 25 %, kun lääke otettiin tyhjiin mahaan.

Ruonan vaikutus

Ruonan vaikutusta efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Kun efavirentsikapselit otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, efavirentsin keskimääräinen AUC suureni 28 % ja C_{max} 79 % verrattuna tilanteeseen, jossa kapselit otettiin tyhjiin mahaan. Kun tenofoviiridisoproksiilia ja emtrisitabiinia otettiin joko runsasrasvaisen aterian tai kevyen aterian yhteydessä, tenofoviirin keskimääräinen AUC suureni 43,6 % ja 40,5 % ja C_{max} 16 % ja 13,5 % verrattuna tilanteeseen, jossa lääkkeet otettiin tyhjiin mahaan. Emtrisitabiinialtistus ei muuttunut mitenkään.

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

Jakautuminen

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

Emtrisitabiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* < 4-prosenttisesti ja pitoisuuksista riippumatta alueella 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Laskimoon annetun emtrisitabiinin jakautumistilavuus oli noin

1,4 l/kg. Suun kautta annettu emtrisitabiini jakautuu laajalti koko elimistöön. Plasman ja veren pitoisuuksien suhdeluku oli keskimäärin noin 1,0 ja siemennesteen ja plasman pitoisuuksien suhdeluku noin 4,0.

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

Eliminaatio

Efavirensin terminaalinen puoliintumisaika on suhteellisen pitkä. Kerta-annoksen jälkeen se on vähintään 52 tuntia (ks. myös edellä kuvatun bioekvivalenssitutkimuksen tiedot) ja toistuvassa annostelussa 40–55 tuntia. Noin 14–34 % radioaktiivisesti merkitystä efavirensiannoksesta erittyi virtsaan. Alle 1 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana efavirensinä.

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Ikä

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

Sukupuoli

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

Etninen alkuperä

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

Pediatriset potilaat

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu imeväisillä eikä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

(Samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteena annetun) efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

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

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

Keskimääräinen tenofoviirialtistus (% CV) oli 2 185 ng•h/ml (12 %) henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali, ja nousi arvoon 3 064 ng•h/ml (30 %) lievässä munuaisten vajaatoiminnassa, arvoon 6 009 ng•h/ml (42 %) keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja arvoon 15 985 ng•h/ml (45 %) vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

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

Efavirentsin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilaille. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus efavirentsi-altistukseen lienee kuitenkin lähes olematon, sillä alle 1 % efavirentsiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

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

Maksan vajaatoiminta

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-potilaille, joiden maksatoiminta on heikentynyt.

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia tulee antaa varoen potilaille, joiden maksatoiminta on lievästi heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirentsi

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset efavirentsista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa biliaarista hyperplasiaa todettiin makakiapinoilla, jotka saivat efavirentsiä ≥ 1 vuoden ajan annoksena, jolla saavutettiin keskimäärin noin kaksinkertaiset AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna. Biliaarinen hyperplasia väheni, kun lääkkeenanto lopetettiin. Rotilla on todettu biliaarista fibroosia. Joillakin apinoilla todettiin lyhytkestoisia kouristuksia, kun niille annettiin efavirentsiä ≥ 1 vuoden ajan annoksina, jotka saivat aikaan 4–13-kertaiset plasman AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna.

Genotoksisuutta koskevien tutkimusten mukaan efavirentsi ei ole mutageeninen tai klastogeeninen. Efavirentsillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin maksa- ja keuhkokasvainten ilmaantuvuuden suurenemista naarashiirillä, mutta ei uroshiirillä. Kasvainten syntymekanismia ja mahdollista merkitystä ihmisille ei tunneta. Uroshiirillä sekä uros- ja naarasrotilla tehtyjen karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiiviset.

Lisäntymistoksisuuskokeissa todettiin sikiöiden resorptioon lisääntymistä rotilla. Efavirentsiä

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

Emtrisitabiini

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

Tenofoviirisoprosiili

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

Genotoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä (*unscheduled DNA synthesis test*) rotan primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukais-suolikasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

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

Emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmä

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Natriumlauryylisulfaatti

Kroskarmelloosinatrium
Punainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

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

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1263/001 30 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) kalvopäällysteiset tabletit

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. helmikuuta 2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

Avaamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1263/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1263/002 90 (3 purkkia, joissa on kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

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

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

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

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

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

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

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

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

Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta

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

- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten poikkeava sähköinen signaali, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi ja joka suurentaa huomattavasti sydämen vaikeiden rytmihäiriöiden (kääntyvien kärkien takykardian) riskiä.**
- jos joku perheenjäsenesi (vanhempasi, isovanhempasi, veljesi tai sisaresi) on kuollut äkillisesti sydänvaivan vuoksi tai hänellä on todettu synnynnäinen sydänvika.
- jos lääkäri on kertonut sinulle, että veresi elektrolyyttiarvot, kuten kalium- tai magnesiumarvot, ovat suuria tai pieniä.
- **jos käytät parhaillaan** jotakin seuraavista lääkkeistä (ks. myös kohta Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka):
 - **astemitsoli tai terfenadiini** (heinänuha- ja allergialääkkeitä)
 - **bepридиili** (sydänlääke)
 - **sisapridi** (näistäystylääke)
 - **elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmä** (käytetään C-hepatiitin hoitoon)
 - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
 - **midatsolaami tai triatsolaami** (uni- tai nukahtamislääkkeitä)
 - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (tiettyjen psyyken sairauksien hoitoon)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - **vorikonatsoli** (sieni-infektioiden hoitoon)
 - **flekainidi, metoprololi** (käytetään epäsäännöllisen sydämensykkeen hoitoon)
 - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
 - **triatsolisienilääkkeet**
 - **tietyt malarialääkkeet**
 - **metadoni** (käytetään opiaattiriippuvuuden hoitoon).

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa, jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus.

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

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

- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten poikkeava sähköinen signaali, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**
 - **jos sinulla on aiemmin ollut psyyken sairauksia** kuten masennusta tai olet ollut alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjänä. Kerro lääkärille välittömästi, jos tunnet olosi masentuneeksi tai sinulla on itsemurha-ajatuksia tai epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
 - **jos sinulla on aiemmin esiintynyt kouristuksia (epileptikohtauksia)** tai käytät epilepsialääkitystä kuten karbamatsiiniä, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin on ehkä tarkistettava epilepsialääkkeen pitoisuudet veressäsi siltä varalta, että Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vaikuttaa niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialääkettä.
 - **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi krooninen aktiivinen hepatiitti.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksasairauksien riski on suurempi, jos retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saavalla potilaalla on maksasairaus kuten krooninen B- tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi tai saattaa vaihtaa lääkkeesi toiseen. **Jos sinulla on vaikea maksasairaus, älä käytä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta** (ks. edellä kohdassa 2, *Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta*).
- Jos sinulla on B-hepatiitti-infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen molemmat vaikuttavat aineet, tenofoviiridisoproksiili ja emtricitabiini, tehoavat jossakin määrin B-hepatiitti-virukseen, joskaan emtricitabiiniä ei ole virallisesti hyväksytty B-hepatiitti-infektion hoitoon. Hepatiitin oireet saattavat pahentua Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon lopettamisen jälkeen. Lääkäri saattaa tällöin tehdä säännöllisin välein verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi (ks. kohta 3, *Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen oton*).
- Riippumatta siitä, onko sinulla ollut maksasairaus, lääkäri harkitsee säännöllisiä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi.
 - **jos olet yli 65-vuotias.** Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoa ei ole tutkittu riittävässä määrin. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle määrätään Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoitoa, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- **Kun aloitat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon, kiinnitä huomiota seuraaviin seikkoihin:**
 - **merkkejä huimauksesta, nukkumisvaikeuksista, uneliaisuudesta, keskittymisvaikeuksista tai poikkeavista unista.** Nämä haittavaikutukset voivat alkaa hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja häviävät yleensä 2–4 hoitoviikon jälkeen.

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

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskipua, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

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

Luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lääkärille, jos sinulla on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat HIV:n hoitoon tenofoviiridisoproksiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei ole varmuutta.

Kerro lääkärille, jos sinulla tiedetään olevan osteoporoosi. Osteoporoosipotilailla on suurentunut murtumariski.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä lääkkeet on lueteltu *Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir*

disoproxil Krka -valmistetta kohdan 2 alussa. Jotkin yleiset lääkkeet ja tietyt rohdosvalmisteet (kuten mäkikuisma) voivat aiheuttaa vakavia yhteisvaikutuksia.

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

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

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

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

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

- **Didanosinia sisältävät lääkkeet (HIV-infektion hoitoon):** Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmistetta käytetään muiden, didanosinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa, veren didanosiinipitoisuudet saattavat suurentua ja CD4-soluarvot pienentyä. Haimatulehdusta ja maitohappoasidoosia (veren liiallista maitohappopitoisuutta), jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on ilmoitettu harvinaisina tapauksina potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiilia että didanosinia sisältäviä lääkkeitä. Lääkäri harkitsee huolellisesti, voidaanko sinua hoitaa tenofoviiria ja didanosinia sisältävillä lääkkeillä.
- **Muut HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** seuraavat proteaasinestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri tai ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri tai sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin vaihtoehdoisen lääkkeen käyttöä tai proteaasinestäjien annoksen muuttamista. Kerro lääkärille myös, jos käytät maravirokia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmä, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmä, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmä tai sofosbuviirin, velpastaviirin ja voksilapreviirin yhdistelmä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää statiinien pitoisuuksia veressä. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannosten muuttamista.
- **Kouristusten/kohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää epilepsialääkkeen pitoisuuksia veressä. Karbamatsepiini saattaa pienentää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen sisältämän efavirentsin määrää veressä. Lääkärin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialäkettä.
- **Bakteeri-infektioiden** kuten tuberkuloosin ja AIDSiin liittyvien *Mycobacterium avium* -infektioiden **hoitoon käytettävät lääkkeet:** klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkärin on ehkä harkittava annoksen muuttamista tai jonkin vaihtoehdoisen antibiootin määräämistä. Lääkäri voi myös harkita ylimääräisen efavirentsiannoksen antamista HIV-infektiosi hoitoon.
- **Sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (sienilääkkeet):** itrakonatsoli tai

posakonatsoli. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää itrakonatsolin tai posakonatsolin pitoisuuksia veressä. Lääkärin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle jotakin muuta sienilääkettä.

- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:** atovakvoni/proguaniili tai artemeetteri/lumefantriini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa pienentää atovakvonin/proguaniinin tai artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia veressä.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, injektioimuotoinen ehkäisy (esim. Depo-Provera) tai ehkäisyimplantaatti (esim. Implanon):** Käytä lisäksi jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta *Raskaus ja imetys*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Erästä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen aineosaa, efavirensia, käyttäviä naisia on tullut raskaaksi, vaikka heillä on ollut ehkäisyimplantaatti. Efavirensihoidon ei kuitenkaan ole todettu olevan syy ehkäisyn pettämiseen.
- **Pratsikvanteeli**, loismatotartuntojen hoitoon käytettävä lääke.
- **Sertraliini**, masennuslääke, sillä lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Metamitsoli**, kipu- ja kuumelääke.
- **Bupropioni**, masennuslääke tai tupakoinnin lopettamisen avuksi tarkoitettu lääke, sillä lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa bupropioniannostasi.
- **Diltiatseemi tai samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiuminestäjät):** lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa kalsiuminestäjän annosta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -hoidon alussa.
- **Lääkkeet, joita käytetään estämään elinsiirteen hyljintää (ns. immunosuppressiiviset lääkeaineet)**, esimerkiksi siklosporiini, sirolimuusi tai takrolimuusi. Kun aloitat tai lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen käyttämisen, lääkäri seuraa tarkasti immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassasi ja saattaa joutua muuttamaan lääkkeen annostusta.
- **Varfariini tai asenokumaroli** (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä): lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu-utteet** (rohdosvalmiste).

Raskaus ja imetys

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

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

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

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

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

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisältää natriumia

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

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

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

Suositteltu annos on:

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

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

Jos lääkäri päättää, että sinun tulee lopettaa jonkin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tablettien aineosan käyttö, hän saattaa määrätä sinulle efavirensia, emtricitabiinia ja/tai tenofoviiridisoproksiilia erikseen tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa HIV-infektion hoitoon.

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

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

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

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

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

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

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

Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -valmisteen otton

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

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

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin

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

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

Muita mahdollisesti vakavia häiritseviä vaikutuksia

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

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

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

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

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

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

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

Yleisimmät häiritsevät vaikutukset

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

- veren fosfaattiarvojen pienenemistä
- veren kreatiiniinikinaasiarvojen suurenemistä, mikä voi aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta

Muut mahdolliset vaikutukset

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

- allergiset reaktiot
- koordinaatio- ja tasapainohäiriöt
- huolestuneisuus tai masentuneisuus

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

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

- auringonvalon aiheuttama kutiava ihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 30°C.

Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat efavirensi, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Yksi kalvopäällysteinen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (suksinaattina).
- Tabletin muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, natriumlauryylisulfaatti, kroskarmelloosinatrium (Ks. kohta 2 ”Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisältää natriumia”), punainen rautaoksidi (E172), magnesiumstearaatti, natriumstearyylifumaraatti.
Tabletin kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171), talkki, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on pakattu 30 tabletin purkkeihin, joissa on turvasuljin ja kuivausaine, joka suojelee tabletteja kosteudelta. Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia tai 90 (3 purkkia, joissa kussakin on 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Consilient Health Limited

Tel: + 353 (0)1 205 7760

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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