

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

### Teadavalevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg naatriummetabisulfiti ja 105,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 21 mm x 11 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „TME“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

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

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravikogemusega arst.

## Annustamine

### *Täiskasvanud*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani soovitatav annus on üks tablett suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kui patsient unustas võtta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani annuse 12 tunni jooksul pärast tavalist võtmise aega, peab patsient võtma Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani nii kiiresti kui võimalik ja jätkama tavapärasest annustamisskeemi. Kui patsient unustas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani annuse rohkem kui 12 tundi tagasi ja varsti on käes järgmise annuse manustamise aeg, ei tohi patsient võtta võtmata jäänud annust, vaid ta peab lihtsalt jätkama tavalist annustamisskeemi.

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit soovatakse manustada tühja kõhuga, sest koos toiduga manustamisel võib suureneeda efavirensi ekspositsioon, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Et vähendada efavirensist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid närvisüsteemi poolt, soovatakse ravimit manustada õhtuti enne magamaheitmist (vt lõik 4.8).

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

Kui näidustatud on ravi lõpetamine Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani ühe toimeainega või ühe komponendi annuse muutmine, saab kasutada efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparaate. Palun vt ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

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

### *Annuse kohandamine*

Kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit manustatakse koos rifampitsilliiniga patsientidele kehakaaluga 50 kg või rohkem, võib kaaluda lisaks efavirensi manustamist 200 mg ööpäevas (kokku 800 mg) (vt lõik 4.5).

## Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani manustamisel eakatele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

### *Neerukahjustus*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab muutma emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mida ei saa teha kombinatsioontableti kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

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

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

### *Lapsed*

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 5.2).

### Manustamisviis

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani tabletid tuleb alla neelata tervelt, koos veega, üks kord ööpäevas.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

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

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

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

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

Manustamine patsientidele, kellel on:

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

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

Sellised ravimpreparaadid on muu hulgas:

- IA ja III klassi antiarütmikumid;
- neuroleptikumid, antidepressandid;
- teatavad antibiootikumid, sealhulgas mõningad järgmistesse ravimirühmadesse kuuluvad ravimid: makroliidid, fluorokinoloonid, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastased ained;
- teatavad mittesedatiivsed antihistamiinsed ained (terfenadiin, astemisool);

- tsisapriid;
- flekainiid;
- teatavad malaariaravimid;
- metadoon (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Manustamine koos teiste ravimitega

Kuna efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil on fikseeritud kombinatsioonpreparaat, ei tohi seda manustada samaaegselt kumbagi teist sama toimeainet – emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili – sisaldavate ravimpreparaatidega. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili võib manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega ainult sel juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Sarnasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini (vt lõik 4.5). Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/veltapasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav, sest koos efavirensiga manustamisel võivad väheneda velpatasviiri ja voksilapreviiri plasmakontsentratsioonid, mis omakorda viib sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/veltapasviiri/voksilapreviiri terapeutilise efekti vähenemiseni (vt lõik 4.5).

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

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

##### Üleminek proteaasi inhibiitori (PI) põhiselt retroviirusvastaselt raviskeemilt

Praegu olemasolevad andmed osutavad trendile, et üleminekul proteaasi inhibiitorit sisaldavalt (PI-põhiselt) raviskeemilt efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilile võib patsientidel nõrgeneda ravivastus (vt lõik 5.1). Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida viiruskoopiate arvu suurenemise, ning kuivõrd efavirensi ja proteaasi inhibiitorite ohutusprofiilid erinevad, ka kõrvaltoimete suhtes.

##### Oportunistlikud infektsioonid

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused, mistõttu nad peavad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

##### HIV ülekandumine

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

##### Toidu mõju

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos toiduga võib suureneda efavirensi ekspositsioon (vt lõik 5.2), mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.8).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili soovitatakse manustada tühja kõhuga, eelistatult enne magamaminekut.

### Maksahaigus

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust olulise maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja seda ei soovitata kasutada mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Kuna efavirens metaboliseerub peamiselt CYP-süsteemi kaudu, peab olema ettevaatlik efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamisel kerge maksakahjustusega patsientidele. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida efavirensi kõrvaltoimete, eriti närvisüsteemi sümptomite suhtes. Maksahaiguse hindamiseks tuleb regulaarselt teostada laborianalüüse (vt lõik 4.2).

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

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

### *Maksanähud*

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

### *B- (HBV) või C-viirushepatiidi (HCV) koinfektsiooniga HIV patsiendid*

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

B-viirushepatiidi (HBV) koinfektsiooniga patsientide puhul peavad arstid HIV infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks järgima ajakohaseid HIV ravijuhendeid.

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

Kroonilise HBV infektsiooni ravis ei ole efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ohutust ja efektiivsust uuritud. Farmakodünaamilistes uuringutes on näidatud, et emtritsitabiin ja tenofoviir eraldi ning kombinatsioonis omavad HBV vastast toimet (vt lõik 5.1). Piiratud kliiniline kogemus osutab, et emtritsitabiinil ja tenofoviirdisoproksiilil on HBV vastane toime, kui seda kasutatakse retroviirusvastases kombinatsioonravis HIV infektsiooni kontrollimiseks.

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi katkestamine patsientidel, kellel on HIV ja HBV koinfektsioon, võib põhjustada hepatiidi raskekujulist ägenemist. Samaaegse HIV ja HBV infektsiooniga patsientidel tuleb efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt neli kuud pärast efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi lõpetamist. Vajadusel võib taasalustada B-hepatiidi vastast ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel pole ravi katkestamine soovitatav, kuna ravijärgne hepatiidi ägenemine võib viia maksapuudulikkuseni.

## QTc-intervalli pikenemine

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

## Psühhiaatrilised sümptomid

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

## Närvisüsteemi sümptomid

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

## Krambihood

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

## Neerukahjustus

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab korrigeerima emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili annust, mida ei saa teha kombinatsioonitableti kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksiliste ravimite samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Kui efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamine koos nefrotoksiliste ravimitega (nt aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir, interleukiin-2) on vältimatu, tuleb neerufunktsiooni kontrollida kord nädalas (vt lõik 4.5).

Tenofoviirdisoproksiilravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustatakse koos MSPVA-dega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

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

Enne ravi alustamist efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada kreatiniini kliirens ja jälgida ka neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens ja seerumi fosfaadisaldus) kahe kuni nelja ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel neerufunktsiooniga seotud riskifaktoriteta patsientidel. Neerufunktsiooni häire anamneesi või tekkeohuga patsientidel on nõutav kontrollida neerufunktsiooni sagedamini.

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min ükskõik millisel efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Kuna efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil on kombinatsioonpreparaat ning selle üksikkomponentide manustamisintervalli ei ole võimalik muuta, tuleb efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga ravimine katkestada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min või seerumi fosfaadisaldus on < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga ravimise katkestamist tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtki muud põhjust ei tuvastata. Kui näidustatud on ravi lõpetamine efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ühe toimeainega või ühe komponendi annuse muutmine, saab kasutada efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparaate.

### Mõju luustikule

Luukahjustused, nagu osteomalaatsia, mis võivad väljenduda püsiva või tugevneva luuvaluna ning mille tõttu võivad aeg-ajalt tekkida ka luumurrud, võivad olla seotud tenofoviirdisoproksiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Samuti võib tenofoviirdisoproksiil põhjustada luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist. 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga kliinilises uuringus (GS-99-903) HIV-infektsiooniga patsientidel, mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud täiskasvanud patsientidel, täheldati mõlemas ravigrupis reieluukaela ja lülisamba LMT vähest langust. Lülisamba LMT langus ja luu biomarkerite muutused olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravigrupis 144. nädalal. Reieluukaela LMT langus oli kuni 96. nädalani selles grupis oluliselt suurem. Siiski ei täheldatud selles uuringus 144 nädala jooksul luumurdude suurenenud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta.

Muudes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga, osteoporoosiga patsientidel kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

### Nahareaktsioonid

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili üksikkomponentide kasutamisel on kirjeldatud kergelt kuni mõõdukat nahalöövet. Efavirensi koostisosaga seostatav lööve ei saa ravi jätkamisel tavaliselt takistuseks. Sobivad antihistamiinikumid ja/või kortikosteroidid võivad parandada taluvust ja kiirendada lööbe taandumist. Vähem kui 1%-l efavirensiga ravitud patsientidest on kirjeldatud raskekujulise lööbe teket (villide, mädase ketenduse ja haavanditega) (vt lõik 4.8). Multiformse erüteemi ja Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli 0,1%.

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamine tuleb lõpetada raske lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskesta haaratus või palavik. Andmeid efavirensiga ravitud patsientide kohta, kes katkestasid muude mittenukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitorite (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibiitor*, NNRTI) klassi kuuluvate retroviirusvastaste ravimite kasutamise, on piiratud. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei soovitata patsientidele, kellel on tekkinud NNRTI võtmise ajal eluohtlik nahareaktsioon (nt Stevensi-Johnsoni sündroom).



## Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

## Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

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

## Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

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

## Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immunosupressiooni ja kõrget kehamassi indeksit), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV haigusega ja/või pikaajalist CART-i saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada arsti poole pöördumist, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

## Mutatsioonidega HIV-1 patsiendid

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel esineb K65R, M184V/I või K103N mutatsioon (vt lõigud 4.1 ja 5.1).

## Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili toimet uuritud. Eakatel patsientidel on suurem maksa- või neerufunktsiooni nõrgenemise tõenäosus ja seepärast peab

eakate patsientide ravimisel efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

### Abiained

See ravimpreparaat sisaldab 7,5 mg naatriummetabisulfitit annuse kohta, mis võib harva põhjustada tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 105,5 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

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

Kuna efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil on fikseeritud kombinatsioonpreparaat, ei tohi seda manustada samaaegselt ühegi teise emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili komponenti sisaldava ravimpreparaadiga. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili võib manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega ainult sel juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Sarnasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

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

Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamine koos metamisooliga, mis indutseerib metaboliseerivaid ensüüme, sh CYP2B6 ja CYP3A4, võib põhjustada efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili plasmakontsentratsiooni vähenemist koos kliinilise efektiivsuse võimaliku vähenemisega. Seetõttu on soovitatav olla metamisooli ja efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili samaaegsel manustamisel ettevaatlik; vajaduse korral tuleb jälgida kliinilist vastust ja/või ravimpreparaadi sisaldust.

Efavirensi ekspositsioon võib suurened selle koosmanustamisel CYP3A4 või CYP2B6 aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt ritonaviir) või toiduga (nt greibimahl). Neid ensüüme indutseerivad ühendid või taimsed preparaadid (nt hõlmikpuu ekstrakt ja liht-naistepuna ürt) võivad vähendada efavirensi plasmakontsentratsioone. Kasutamine koos liht-naistepuna ürdiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

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

### Koostoime kannabinoidide testiga

Efavirens ei seonu kannabinoidide retseptoritega. Mõnede skriinimistestide puhul on esinenud teateid valepositiivsetest uriinipõhise kannabinoidide testi tulemustest nii nakatumata kui HIV nakkusega

isikutel, kes said efavirensi. Sellistel juhtudel on soovitatav teha kinnitavad testid spetsiifilisema meetodiga, näiteks gaaskromatograafia/mass-spektromeetriaga.

#### Samaaegne kasutamine vastunäidustatud

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada samaaegselt terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihüdroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin), kuna nende ravimite metabolismi inhibeerimine võib esile kutsuda raskeid, eluohtlikke kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3).

*Elbasviir/grasopreviir.* Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

*Vorikonasool.* Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste koosmanustamine on vastunäidustatud. Kuna efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil on toimeaineid fikseeritud annustes sisaldav kombinatsioonpreparaat, ei saa efavirensi annust muuta, mistõttu ei tohi vorikonasooli ja efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegselt manustada (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

*Naistepuna ürt (Hypericum perforatum).* Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja naistepuna ürdi või naistepuna ürtil sisalduvate taimsete preparaatide samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Naistepuna ürtil samaaegsel kasutamisel võib efavirensi plasmakontsentratsioon väheneda. See on tingitud ravimpreparaate metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude indutseerimisest naistepuna toimel. Efavirensi tase võib suurenedu naistepuna ürtil kasutamise lõpetamisel. Naistepuna ürtil indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

*QT-intervalli pikendavad ravimpreparaadid.* Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamine on vastunäidustatud samaaegselt ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli ja võivad põhjustada *torsade de pointes*'i tekkimist, nt IA ja III rühma antiarütmikumid, neuroleptikumid ja antidepressandid, teatavad antibiootikumid, k.a mõned ravimid, mis kuuluvad makroliidide, fluorokinoloonide, imidasooli ja triasooli tüüpi seenevastaste ainete ravimrühmadesse, teatavad mittesedatiivsed antihistamiinsed ained (terfenadiin, astemisool), tsisapriid, flekainiid, teatavad malaariaravimid ja metadoon (vt lõik 4.3).

#### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

*Atasanaviir/ritonaviir.* Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust atasanaviiri/ritonaviiri kasutamisel kombinatsioonis efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga. Seetõttu ei ole atasanaviiri/ritonaviiri ja efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine soovitatav (vt tabel 1).

*Didanosiin.* Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni samaaegne manustamine ei ole soovitatav (tabel 1).

*Sofosbuviiir/velpatasviir ja sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir.*

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamine koos sofosbuviiir/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 1).

*Prasikvanteel.* Efavirensi samaaegne kasutamine koos prasikvanteeliga ei ole soovitatav prasikvanteeli kontsentratsiooni olulise vähenemise tõttu plasmas, mis võib kaasa tuua ravi ebaõnnestumise riski, sest efavirens kiirendab metaboliseerumist maksas. Juhul kui seda kombinatsiooni peetakse vajalikuks, tuleb kaaluda prasikvanteeli suuremat annust.

*Neerude kaudu erituvad ravimid.* Kuna emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad neerude kaudu, võib efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos neerufunktsiooni vähendavate või

aktiivse tubulaarsekretsiooni pärast konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurenda emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt manustatud ravimite kontsentratsioon seerumis.

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

#### Muud koostoimed

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

**Tabel 1. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili või selle üksikute koostisosade koostoimed teiste ravimitega**

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
<b>HIV viirusvastased ravimid</b>		
<b>Proteaasi inhibiitorid</b>		
Atasanaviir/ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atasanaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 kuni ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 kuni ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 kuni ↑ 10) Atasanaviir/ritonaviiri koosmanustamisel tenofoviiriga suurenes tenofoviiri kontsentratsioon. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad potenseerida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neerukahjustusi.	Atasanaviir/ritonaviiri ja efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
Atasanaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg q.d./100 mg q.d./ 600 mg q.d., kõik manustamisel koos toiduga)	Atasanaviir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% kuni ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 kuni ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 kuni ↓ 51)	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Atasaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., kõik manustamisel koos toiduga)	Atasaviir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10% kuni ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔*/ ** (↓ 5% kuni ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/ ** (↓ 16 kuni ↑ 49) (CYP3A4 indutseerimine). * Kui võrrelda atasaviir 300 mg/ritonaviiriga 100 mg q.d. õhtul ilma efavirensita. Selline atasaviiri C <sub>min</sub> vähenemine võib atasaviiri efektiivsust negatiivselt mõjutada. ** varasema võrdluse põhjal. Efavirensi ja atasaviir/ritonaviiri koosmanustamine ei ole soovitatav.	
Atasaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  * Väiksem kui soovitatud annused; soovitatavad annused on eeldatavasti sarnased.	Darunaviir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 indutseerimine). Efavirens: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4 inhibeerimine)	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 800/100 mg üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C <sub>min</sub> . Kui efavirens/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili tuleb kasutada kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga, tuleb kasutada raviskeemi, mille kohaselt darunaviir/ritonaviiri 600/100 mg manustatakse kaks korda ööpäevas. Darunaviir/ritonaviiri kasutamisel koos efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga peab olema ettevaatlik. Vt ritonaviiri rida allpool. Neerufunktsiooni jälgimine võib olla näidustatud, eriti süsteemse või neeruhaiguse all kannatavatel patsientidel või nefrotoksilisi aineid võtvatel patsientidel.
Darunaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)  *soovitatavast annusest väiksem	Darunaviir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	
Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud. Erinevate eliminatsiooniradade põhjal ei ole koostoime tõenäoline.	
Fosamprenaviir/ritonaviir/efavirens (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja fosamprenaviir/ritonaviiri võib manustada koos ilma annuste kohandamiseta.
Fosamprenaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Fosamprenaviir/ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	Vt ritonaviiri rida allpool.
Indinaviir/efavirens (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Indinaviir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 kuni ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Indinaviiri ekspositsioonide sarnast vähenemist täheldati indinaviiri 1000 mg q8h manustamisel koos efavirensiga 600 mg q.d. (CYP3A4 indutseerimine). Efavirensi ja ritonaviiri väikese annuse manustamisest kombinatsioonis proteaasi inhibiitoriga vt lõik allpool ritonaviiri kohta.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust indinaviiri kasutamisel kombinatsioonis efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga. Kuigi indinaviiri kontsentratsiooni vähenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud, tuleb raviskeemi valimisel arvestada nii efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili koostises sisalduva efavirensi kui ka indinaviiri täheldatavat farmakokineetilist koostoimet.
Indinaviir/emtritsitabiin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinaviir/tenofoviirdisoproksiil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinaviir/itonaviir/ tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Lopinaviir / ritonaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 kuni ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 kuni ↑ 66) Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad potenseerida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neerukahjustusi.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust lopinaviiri kasutamisel kombinatsioonis efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga. Seetõttu ei ole lopinaviir/ritonaviiri ja efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine soovitatav.

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, $C_{max}$ , $C_{min}$ , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens	Lopinaviiri ekspositsiooni oluline vähenemine, mis eeldab lopinaviir/ritonaviiri annuse korrigeerimist. Efavirensi ja kahe NRTI kasutamisel kombinatsioonis lopinaviir/ritonaviir 533/133 mg (pehmekapslid) kaks korda ööpäevas täheldati lopinaviiri sarnaseid plasmakontsentratsioone mis lopinaviir/ritonaviiri (pehmekapslid) 400/100 mg manustamisel kaks korda ööpäevas ilma efavirensita (varasemad andmed).	
Lopinaviir/ritonaviiri tabletid/efavirens (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Lopinaviiri kontsentratsioonid: ↓ 30...40%  Lopinaviiri kontsentratsioonid: sarnased lopinaviir/ritonaviiri 400/100 mg toimega kaks korda päevas ilma efavirensita. Koos efavirensiga manustamise korral tuleb lopinaviir/ritonaviiri annust kohandada. Efavirensi ja ritonaviiri väikese annuse manustamisest kombinatsioonis proteaasi inhibiitoriga vt lõik allpool ritonaviiri kohta.	
Lopinaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil  AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega  (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ritonaviir/efavirens (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonaviir: Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6 kuni ↑ 33) Õhtune AUC: ↔ Hommikul C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 kuni ↑ 38) Õhtul C <sub>max</sub> : ↔ Hommikul C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 kuni ↑ 86) Õhtul C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 kuni ↑ 50) Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10 kuni ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 kuni ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 kuni ↑ 46) (CYP-vahendatud oksüdatiivse ainevahetuse pärssimine) Efavirensi manustamisel koos 500 mg või 600 mg ritonaviiriga kaks korda päevas ei olnud kombinatsioon hästi talutav (nt peapööritus, iiveldus, paresteesia ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine). Efavirensi ja väikese annuse ritonaviiri (100 mg üks või kaks korda ööpäevas) talutavuse kohta andmed puuduvad.	Seetõttu ei ole ritonaviiri ja efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine soovitatav. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja ritonaviiri väikese annuse kasutamisel tuleb arvestada võimaliku farmakodünaamilise koostoime tõttu efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.
Ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Sakvinaaviir/ritonaviir/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud. Efavirensi ja ritonaviiri väikese annuse manustamisest kombinatsioonis proteaasi inhibiitoriga vt lõik eespool ritonaviiri kohta.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust sakvinaaviir/ritonaviiri kasutamisel kombinatsioonis efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga. Seetõttu ei ole sakvinaaviir/ritonaviiri ja efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegne manustamine soovitatav.
Sakvinaaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili samaaegsel manustamisel koos ritonaviiri poolt võimendatud sakvinaaviiriga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja sakvinaaviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
Sakvinaaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	



Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil  AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega  (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>CCR5 antagonist</b>		
Maravirok/efavirens (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 kuni ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 kuni ↓ 62) Efavirensi kontsentratsioonid ei ole mõõdetud, mõju ei ole tõenäoline.	Palun vt maraviroki sisaldavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.
Maravirok/tenofoviirdisoproksiil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maravirok: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri kontsentratsioonid ei ole mõõdetud, mõju ei ole tõenäoline.	
Maravirok/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
<b>Integraasiahela ülekande inhibiitor</b>		
Raltegraviir/efavirens (400 mg ühekordne annus/–)	Raltegraviir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili ja raltegraviiri võib manustada koos, ilma annuste kohandamiseta.
Raltegraviir/tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./–)	Raltegraviir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (koostoime mehhanism ei ole teada) Tenofoviir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegraviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
<b>NRTI-d ja NNRTI-d</b>		
NRTI-d/efavirens	Efavirensi ja teiste NRTI-de konkreetseid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, välja arvatud lamivudiini, zidovudiini ja tenofoviirdisoproksiiliga. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole leitud ja neid ei oodata, kuna NRTI-d metaboliseeritakse erineval viisil kui efavirens ning tõenäoliselt ei toimu konkurentsi samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniradade pärast.	Lamivudiini ja efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koostisosaks oleva emtritsitabiini sarnasuse tõttu ei tohi efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegselt manustada koos lamivudiiniga (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, $C_{max}$ , $C_{min}$ , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
NNRTI-d/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud.	Kuna kahe NNRTI kasutamine ei osutunud efektiivsuse ja ohutuse seisukohalt kasulikuks, ei soovitata efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja muude NNRTI-de samaaegset manustamist.
Didanosiin/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb 40...60% didanosiooni süsteemne ekspositsioon.	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
Didanosiin/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud.	Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.
Didanosiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>C-hepatiidi viiruse vastased ained</b>		
Elbasviir/grasopreviir + efavirens	<p>Elbasviir: AUC: ↓ 54% C<sub>max</sub>: ↓ 45% (CYP3A4 või P gp induksioon – mõju elbasviirile)</p> <p>Grasopreviir: AUC: ↓ 83% C<sub>max</sub>: ↓ 87% (CYP3A4 või P gp induksioon – mõju grasopreviirile)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile. See kadu on tingitud elbasviiri/grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest, mille põhjustab CYP3A4 või P-gp induksioon. Vt rohkem teavet elbasviiri/grasopreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.
Glekapreviir/pibrentasviir/efavirens	<p><i>Oodatav:</i> Glekapreviir: ↓ Pibrentasviir: ↓</p>	Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamisel koos efavirensiga, mis on efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiili üks komponent, võivad langeda oluliselt glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonid, mis põhjustab ravitoime vähenemist. Selle koostoime tõttu võib väheneda simepreviiri ravitoime. Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamine koos efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiiliga ei ole soovitatav. Täpsema teabe saamiseks tutvuge glekapreviiri/pibrentasviiri väljakirjutamise infoga.

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil  AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega  (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)</p>	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurenenud eksoptsioon võib potenseerida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67) GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 kuni ↑ 143)</p>	Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili manustamine koos sofosbuviir/velpatasviiri või sofosbuviiri/veltapasviiri/voksilap reviiriga võib vähendada velpatasviiri ja voksilapreviiri plasmakontsentratsioone. Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili manustamine koos sofosbuviir/velpatasviiri või sofosbuviiri/veltapasviiri/voksilap reviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg 1 kord ööpäevas) + Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg 1 kord ööpäevas)	Koostoimet on uuritud ainult sofosbuviiiri/velpatasviiriga.  Eeldatav: Voksilapreviir: ↓	
Sofosbuviiir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10) GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja sofosbuviiiri võib manustada koos, ilma annuste kohandamiseta.
<b>Antibiootikumid</b>		
Klaritromütsiin/efavirens (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 kuni ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 kuni ↓ 35) Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 kuni ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 kuni ↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 kuni ↑ 19) (CYP3A4 indutseerimine). Lööve tekkis 46% nakatumata vabatahtlikest, kes said efavirensi ja klaritromütsiini.	Klaritromütsiini plasmataseme muutuse kliiniline tähtsus ei ole teada. Klaritromütsiini asemel tuleks kaaluda alternatiive (nt asitromütsiin). Teisi makroliidantibiootikume, nagu erütromütsiin, ei ole kombinatsioonis efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiiliga uuritud.
Klaritromütsiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Klaritromütsiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil  AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega  (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>Mükobakterivastased ained</b>		
Rifabutiin/efavirens (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutiin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 kuni ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 kuni ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 kuni ↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 kuni ↑ 1) (CYP3A4 indutseerimine).	Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamisel tuleks rifabutiini ööpäevast annust 50% võrra tõsta. Kaaluge rifabutiini annuse kahekordistamist, kui rifabutiini manustatakse 2 või 3 korda nädalas samaaegselt koos efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiiliga. Sellise annuse kohandamise kliinilist mõju ei ole piisavalt hinnatud. Annuse kohandamisel tuleks arvestada individuaalse taluvuse ja virooloogilise ravivastusega (vt lõik 5.2).
Rifabutiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Rifabutiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Rifampitsiin/efavirens (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15 kuni ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 kuni ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 kuni ↓ 46) (CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)	Kui vähemalt 50 kg kaaluvad patsiendid võtavad efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koos rifampitsiiniga, võib täiendav efavirensi annus 200 mg päevas (kokku 800 mg) tagada ekspositsiooni, mis on sarnane efavirensi annusega 600 mg ilma rifampitsiini võtmata. Sellise annuse kohandamise kliinilist mõju ei ole piisavalt hinnatud. Annuse kohandamisel tuleks arvestada individuaalse taluvuse ja virooloogilise ravivastusega (vt lõik 5.2). Rifampitsiini annuse kohandamine efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamisel ei ole soovitav.
Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampitsiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifampitsiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>Seenevastased ained</b>		
Itrakonasool/efavirens (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonasool: AUC: ↓ 39% (↓ 21 kuni ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 kuni ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 kuni ↓ 58) (itrakonasooli kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine) Hüdroksüitrakonasool: AUC: ↓ 37% (↓ 14 kuni ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 kuni ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 kuni ↓ 60) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Kuna efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiiliga samaaegselt itrakonasooli kasutamise jaoks pole võimalik anda annustamissoovitusi, tuleks kaaluda muud seenevastast ravi.
Itrakonasool/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Itrakonasool/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Posakonasool/efavirens (-/400 mg q.d.)	Posakonasool: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G indutseerimine)	Posakonasooli ja efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegset kasutamist tuleks vältida, välja arvatud kui kasu patsiendile ületab võimaliku kahju.
Posakonasool/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Posakonasool/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Vorikonasool/efavirens (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonasool. AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirens: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (oksüdatiivse ainevahetuse konkureeriv inhibeerimine) Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).	Kuna efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil on toimeaineid fikseeritud annustes sisaldav kombinatsioonpreparaat, ei saa efavirensi annust muuta, mistõttu ei tohi vorikonasooli ja efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili samaaegselt manustada.
Vorikonasool/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Vorikonasool/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil  AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega  (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>Malaariavastased ained</b>		
Artemeeter/lumefantriin/efavirens (20/120 mg tablett, 6 annust 4 tabletiga, 3 päeva jooksul/600 mg q.d.)	Artemeeter: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihüdroartemisiniin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine).	Kuna artemeeteri, dihüdroartemisiniini või lumefantriini vähenenud kontsentratsioonid võivad põhjustada malaariavastase toime vähenemist, tuleb efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja artemeeter/lumefantriini tablettide samaaegselt manustamisel olla ettevaatlik.
Artemeeter/lumefantriin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Artemeeter/lumefantriin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Atovakvoon- ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg üksikannus/600 mg q.d.)	Atovakvoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 kuni ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 kuni ↓ 61) Proguaniil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 kuni ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakvoon/proguaniili ja efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili samaaegset manustamist tuleks vältida.
Atovakvoon- ja proguaniilvesinikkloriid/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Atovakvoon- ja proguaniilvesinikkloriid/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
<b>KRAMBIVASTASED AINED</b>		
Karbamasepiin/efavirens (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamasepiin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 kuni ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 kuni ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 kuni ↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32 kuni ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 kuni ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 kuni ↓ 53) (karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine) Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste samaaegset manustamist ei ole uuritud.	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamiseks koos karbamasepiiniga ei ole võimalik anda annustamissoovitusi. Tuleb kaaluda teist krambivastast ainet. Karbamasepiini plasmataset tuleb perioodiliselt jälgida.



<b>Ravim terapeutiliste alade kaupa</b>	<b>Mõju ravimpreparaadi tasandil</b> <b>AUC keskmine protsentuaalne muutus, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega</b> <b>(mehhanism)</b>	<b>Soovitus</b> <b>efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)</b>
Karbamasepiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Karbamasepiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised krambivastased ained, mis on CYP isosüümide substraadid	Koostoimet efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Koos efavirensiga on võimalik fenütoiini, fenobarbitaali ja muude krambivastaste ainete, mis on CYP isosüümi substraadid, plasmakontsentratsioonide vähenemine või suurenemine.	Kui efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustatakse samaaegselt koos CYP isosüümi substraadiks oleva krambivastase ainega, tuleb krambivastase aine taset perioodiliselt jälgida.
Valproehape/efavirens (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Kliiniliselt oluline mõju efavirensi farmakokineetikale puudub. Piiratud andmed viitavad, et kliiniliselt oluline mõju valproehappe farmakokineetikale puudub.	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja valproehapet võib manustada koos, ilma annuste kohandamiseta. Patsiente tuleb krampide kontrolli all hoidmiseks jälgida.
Valproehape/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Valproehape/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Vigabatriin/efavirens Gabapentiin/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised, kuna vigabatriin ja gabapentiin elimineeritakse täiel määral muutumatul kujul uriiniga ning nende konkureerimine efavirensiga samadele metaboolsetele ensüümidele ja elimineerimisteedele on ebatõenäoline.	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja vigabatriini või gabapentiini võib manustada koos, ilma annuste kohandamiseta.
Vigabatriin/emtritsitabiin Gabapentiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Vigabatriin/tenofoviirdisoproksiil Gabapentiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
Varfariin/efavirens Atsenokumarool/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud. Efavirens võib suurendada või vähendada varfariini või atsenokumarooli plasmakontsentratsiooni ja toimet.	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik varfariini või atsenokumarooli annust kohandada.

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil  AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega  (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<b>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)</b>		
Sertraliin/efavirens (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraliin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 kuni ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 kuni ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 kuni ↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 kuni ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine).	Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiiliga samaaegsel manustamisel tuleb sertraliini annuse suurendamisel joonduda kliinilisest ravivastusest.
Sertraliin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Sertraliin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Paroksetiin/efavirens (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroksetiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili ja paroksetiini võib manustada koos, ilma annuste kohandamiseta.
Paroksetiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Paroksetiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Fluoksetiin/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud. Kuna fluoksetiinil on paroksetiiniga sarnane metaboolne profiil, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, on fluoksetiiniga tõenäoline sarnane koostoime puudumine.	Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili ja fluoksetiini võib manustada koos, ilma annuste kohandamiseta.
Fluoksetiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Fluoksetiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
<b>Norepinefriini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor</b>		
Bupropioon/efavirens [150 mg üksikannus (prolongeeritult vabastav)/600 mg q.d.]	Bupropioon: AUC: ↓ 55% (↓ 48 kuni ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 kuni ↓ 47) Hüdroksübupropioon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 kuni ↑ 80) (CYP2B6 indutseerimine)	Bupropiooni annuse suurendamisel tuleb joonduda kliinilisest ravivastusest, kuid bupropiooni maksimaalset soovituslikku annust ei tohi ületada. Efavirensi annuse kohandamine ei ole vajalik.
Bupropioon/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Bupropioon/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>KARDIOVASKULAARSÜSTEEMI TOIMIVAD AINED</b>		
<b>Kaltsiumikanali blokaatorid</b>		
Diltiaseem/efavirens (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiaseem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 kuni ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 kuni ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 kuni ↓ 75) Desatsetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 kuni ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 kuni ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 kuni ↓ 75) N-monodesmetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 kuni ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 kuni ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 kuni ↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5 kuni ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 kuni ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 kuni ↑ 26) (CYP3A4 indutseerimine). Efavirensi farmakokineetiliste näitajate tõusu ei peeta kliiniliselt oluliseks.	Diltiaseemi samaaegsel manustamisel efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga tuleb diltiaseemi annuse kohandamisel lähtuda kliinilisest ravivastusest (vt diltiaseemi ravimi omaduste kokkuvõte).
Diltiaseem/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Diltiaseem/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Verapamiil, felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Koostoimet efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga ei ole uuritud. Kui efavirensi manustatakse samaaegselt koos kaltsiumikanali blokaatoriga, mis on ensüümi CYP3A4 substraat, võib kaltsiumikanali blokaatori plasmakontsentratsioon väheneda.	Kaltsiumikanali blokaatorite samaaegsel manustamisel efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga tuleb kaltsiumikanali blokaatorite annuse kohandamisel joonduda kliinilisest ravivastusest (vt kaltsiumikanali blokaatori ravimi omaduste kokkuvõte).

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil  AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega  (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>LIPIIDIDE TASET VÄHENDAVALD RAVIMID</b>		
<b>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid</b>		
Atorvastatiin/efavirens (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatiin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 kuni ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 kuni ↓ 26) 2-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 kuni ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 kuni ↓ 23) 4-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 kuni ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 kuni ↓ 51) Kõik aktiivsed HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: AUC: ↓ 34% (↓ 21 kuni ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 kuni ↓ 26)	Kolesterooli taset tuleb perioodiliselt jälgida. Atorvastatiini samaaegsel manustamisel efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga võib olla vajalik atorvastatiini annuse kohandamine (vt atorvastatiini ravimi omaduste kokkuvõte).
Atorvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Atorvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Pravastatiin/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatiin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 kuni ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 kuni ↑ 12)	Kolesterooli taset tuleb perioodiliselt jälgida. Pravastatiini samaaegsel manustamisel
Pravastatiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga võib olla vajalik pravastatiini annuse kohandamine (vt pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõte).
Pravastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Simvastatiin/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatiin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 kuni ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 kuni ↓ 79) Simvastatiinhape: AUC: ↓ 58% (↓ 39 kuni ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 kuni ↓ 58) Kõik aktiivsed HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: AUC: ↓ 60% (↓ 52 kuni ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 kuni ↓ 78) (CYP3A4 indutseerimine). Efavirensi samaaegne manustamine atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei mõjutanud efavirensi AUC-d või C <sub>max</sub> väärtusi.	Kolesterooli taset tuleb perioodiliselt jälgida. Simvastatiini samaaegsel manustamisel efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga võib olla vajalik simvastatiini annuse kohandamine (vt simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõte).
Simvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Simvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Rosuvastatiin/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud. Rosuvastatiin eritatakse suures osas muutumatul kujul väljahaitega, mistõttu koostoime efavirensiga ei ole tõenäoline.	Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili ja rosuvastatiini võib manustada koos, ilma annuste kohandamiseta.
Rosuvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Rosuvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
<b>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Suukaudne: Etüüülöstradiool+norgestimaat/ efavirens (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 kuni ↓ 25) Norelgestromiin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 kuni ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 kuni ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 kuni ↓ 85) Levonorgestreel (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 kuni ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 kuni ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 kuni ↓ 90) (metabolismi indutseerimine) Efavirens: kliiniliselt oluline koostoime puudub. Nende mõjude kliiniline olulisus ei ole teada.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Etüüülöstradiool/ tenofoviirdisoproksiil (-/245 mg q.d.)	Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimaat/etüüülöstradiool/ emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Süstevedelik: Depoo-medroksüprogesteronatsetaat (DMPA)/efavirens (DMPA 150 mg ühekordne i.m. annus)	3-kuulises ravimpreparaadi koostoimeuuringus ei leitud efavirensi sisaldavat retroviirusvastast ravi saavatel ja retroviirusvastast ravi mittesaadavatel uuritavatel olulisi erinevusi MPA farmakokineetilistes näitajates. Ka teises uurijad said sarnased tulemused, kuigi teises uuringus olid MPA plasmatasemed varieeruvad. Mõlemas uuringus püsisid efavirensi ja DMPA-d saavate uuritavate plasma progesterooni tasemed madalad, mis vastab ovulatsiooni supressioonile.	Olemasolevate piiratud andmete tõttu tuleb lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
DMPA/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
DMPA/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Implanteeritav: Etonogestreel/efavirens	Võib esineda etonogestreeli vähenenud ekspositsiooni (CYP3A4 indutseerimine). Ravimi turuletulekujärgselt on aeg-ajalt teateid kontratseptiooni ebaõnnestumisest etonogestreeliga patsientidel, kes on eksponeeritud efavirensile.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Etonogestreel/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Etonogestreel/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus)/efavirens	Koostoimet ei ole uuritud. Võib esineda ↓ immunosupressandid ekspositsiooni (CYP3A4 indutseerimine). On ebatõenäoline, et ekspositsioon efavirensile mõjutab neid immunosupressante.	Immunosupressantide annuse kohandamine võib olla vajalik. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi alustamisel või lõpetamisel on soovitatav immunosupressantide kontsentratsiooni vähemalt kaks nädalat hoolikalt jälgida (kuni

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Takroliimus/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (0,1 mg/ kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takroliimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Tenofoviirdisoproksiil: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	saavutatakse stabiilsed kontsentratsioonid).
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/efavirens (35...100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadoon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 kuni ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 kuni ↓ 59) (CYP3A4 indutseerimine). HIV-sse nakatunud veeni süstitavate narkootikumikasutajate uuringus põhjustas efavirensi ja metadooni samaaegne manustamine metadooni plasmataseme vähenemist ja opiaadi võõrutusnähte. Võõrutussümptomite leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%.	Samaaegset manustamist efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga tuleb vältida QTc-intervalli pikenedamise riski tõttu (vt lõik 4.3).
Metadoon/tenofoviirdisoproksiil (40...110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadoon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadoon/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Buprenorfiin/naloksoon/efavirens	Buprenorfiin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfiin: AUC: ↓ 71% Efavirens: Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.	Vaatomata buprenorfiini ekspositsiooni vähenemisele ei esinenud ühelgi patsiendil ärajätussümptomeid. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiiliga samaaegsel manustamisel ei ole vajalik buprenorfiini annust kohandada.
Buprenorfiin/naloksoon/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	

Ravim terapeutiliste alade kaupa	Mõju ravimpreparaadi tasandil AUC keskmine protsentuaalne muutus, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiili koosmanustamiseks (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Buprenorfiin/naloksoon/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	

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

#### Teiste ravimitega läbiviidud uuringud

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

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud emtritsitabiini manustamisel koos stavudiini, zidovudiini või famtsikloviiriga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud ka tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos emtritsitabiini või ribaviriiniga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

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

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili saavad naised peavad vältima rasestumist. Fertiilses eas naistele tuleb enne efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi alustamist teha rasedustest.

##### Kontratsepsioon meestel ja naistel

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi ajal tuleb rasestumise vältimiseks alati kasutada barjäärimeetodit koos teiste rasestumisvastaste meetoditega (nt suukaudsed või teised hormonaalsed kontratseptiivid, vt lõik 4.5). Kuna efavirensil on pikk poolväärtusaeg, soovitatakse efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutada 12 nädalat pärast efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi lõpetamist.

##### Rasedus

*Efavirens.* On seitse retrospektiivset teatist leidudest, mis vastavad neuraalorü defektidele, k.a meningomüelotseele, kõik emadel, kes puutusid kokku efavirensi sisaldava raviskeemiga (v.a efavirensi kindlas annuses sisaldavad kombinatsioonravimid) raseduse esimeses trimestris. Lisaks on kahel juhul (1 prospektiivne ja 1 retrospektiivne) teatatud neuraalorü defektile vastavast kõrvaltoimest seoses efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonraviga. Põhjuslikku seost nende juhtumite ja efavirensi kasutamise vahel ei ole kindlaks tehtud ning efavirensi saanud rasedate naiste koguarv ei ole teada. Neuraalorü defektid tekivad loote arengu esimesel neljal nädalal (ajal, mil neuraalorü sulgub), mistõttu puudutab see potentsiaalne risk naise, kes saavad efavirensi raseduse esimesel trimestril.

2013. aasta juuli seisuga oli retroviirusvastaste ravimite rasedusregistriss (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) teatatud 904 rasedusest, kus efavirensi sisaldavat raviskeemi rakendati esimesel trimestril ja mis lõppesid 766 elussünniga. Ühel lapsel oli neuraalorü defekt ning teiste sünnidefektide sagedus ja muster oli sarnane neile, mida täheldati nii lastel, kes olid puutunud kokku efavirensi mitte sisaldavate raviskeemidega, kui ka neil, kes kuulusid HIV-negatiivsete kontrollrühma. Neuraalorü defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis jääb vahemikku 0,5...1 juhtumit 1000 elussünni kohta.



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

*Emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil*: suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliiniline seisund vajab ravi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga.

### Imetamine

Efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad inimese rinnapiima. Andmed efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Riski imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili imetamise ajal kasutada.

HIV ülekandumise vältimiseks imikule ei soovitata HIV infektsiooniga emadel mitte mingil tingimusel oma imikuid rinnaga toita.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ravi ajal efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga on kirjeldatud peeringluse teket. Efavirens võib põhjustada ka keskendumishäireid ja/või unisust. Patsienti tuleb informeerida, et nende sümptomite esinemise korral tuleb hoiduda võimalikest ohtlikest tegevustest, nagu autojuhtimine ja masinate käsitlemine.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

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

Esines raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem; neuropsühhiaatrilisi kõrvalnähte (sh raske depressioon, surm enesetapu tagajärjel, psühhootiline käitumine, krambihood); raskeid maksahäireid, pankreatiiti ja laktatsidoosi (mis mõnikord lõppes surmaga).

Samuti on teatatud harvadest neerukahjustuse, neerupuudulikkuse ja aeg-ajalt esinevatest neerude proksimaalse tubulopaatia (sh Fanconi sündroom) juhtudest, mis mõnikord viivad luuhäireteni (mis harvadel juhtudel võivad soodustada luumurde). Soovitatav on efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili saavate patsientide neerufunktsiooni jälgida (vt lõik 4.4).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi katkestamine patsientidel, kellel on HIV ja HBV koinfektsioon, võib põhjustada hepatiidi rasket ägenemist (vt lõik 4.4).

Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos toiduga võib suurendada efavirensi ekspositsioon, mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Kõrvaltoimete tabelloetelu

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

#### *Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisega seotud kõrvaltoimed:*

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

Sage: - anoreksia

Aeg-ajalt: - suukuivus  
- seosetu kõne  
- suurenenud isu  
- vähenenud libiido  
- müalgia

**Tabel 2. Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimed, loetletud efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid põhjustava(te) komponendi(komponentide) põhjal.**

	Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil		
	Efavirens	Emtritsitabiin	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>			
Sage		neutropeenia	
Aeg-ajalt		aneemia <sup>1</sup>	
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>			
Sage		allergiline reaktsioon	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>			
Väga sage			hüpofosfateemia <sup>2</sup>
Sage	hüpertriglütserideemia <sup>3</sup>	hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia	
Aeg-ajalt	hüperkolesteroleemia <sup>3</sup>		hüpokaleemia <sup>2</sup>
Harv			laktatsidoos

<b>Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil</b>			
	<b>Efavirens</b>	<b>Emtritsitabiin</b>	<b>Tenofoviirdisoproksiil</b>
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>			
Sage	depressioon (raske 1,6%) <sup>3</sup> , ärevus <sup>3</sup> , ebatavalised unenäod <sup>3</sup> , unetus <sup>3</sup>	ebatavalised unenäod, unetus	
Aeg-ajalt	suitsiidikatsed <sup>3</sup> , suitsiidimõtted <sup>3</sup> , psühhoos <sup>3</sup> , maania <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , hallutsinatsioonid <sup>3</sup> , eufooriline meeleolu <sup>3</sup> , afektilabiilsus <sup>3</sup> , segasusseisund <sup>3</sup> , agressiivsus <sup>3</sup> , katatonia <sup>3</sup>		
Harv	lõpuleviidud suitsiid <sup>3,4</sup> , luulumõtted <sup>3,4</sup> , neuroos <sup>3,4</sup>		
<i>Närvisüsteemi häired:</i>			
Väga sage		peavalu	pearinglus
Sage	tserebellaarsed koordineerimis- ja tasakaaluhäired <sup>3</sup> , somnolentsus (2,0%) <sup>3</sup> , peavalu (5,7%) <sup>3</sup> , tähelepanuhäired (3,6%) <sup>3</sup> , pearinglus (8,5%) <sup>3</sup>	pearinglus	peavalu
Aeg-ajalt	krambid <sup>3</sup> , amneesia <sup>3</sup> , ebanormaalsed mõtted <sup>3</sup> , ataksia <sup>3</sup> , ebanormaalne koordineerimine <sup>3</sup> , erutus <sup>3</sup> , treemor		
<i>Silma kahjustused:</i>			
Aeg-ajalt	nägemise hägustumine		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>			
Aeg-ajalt	tinnitus, vertiigo		
<i>Vaskulaarsed häired:</i>			
Aeg-ajalt	õhetus		
<i>Seedetrakti häired:</i>			
Väga sage		kõhulahtisus, iiveldus	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage	kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	amülaasi, sh pankrease amülaasi aktiivsuse tõus, seerumi lipaasi aktiivsuse tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia	kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	pankreatiit		pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>			

	<b>Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil</b>		
	<b>Efavirens</b>	<b>Emtritsitabiin</b>	<b>Tenofoviirdisoproksiil</b>
Sage	aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus,alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus, gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse tõus	seerumi ASAT ja/või seerumi ALAT aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia	transaminaaside aktiivsuse tõus
Aeg-ajalt	äge hepatiit		
Harv	maksapuudulikkus <sup>3,4</sup>		Maksasteatoos, hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>			
Väga sage	lööve (keskmise raskusega või raske, 11,6%; kõik raskusastmed, 18%) <sup>3</sup>		lööve
Sage	kihelus	vesikobulloosne lööve, pustuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, lööve, kihelus, urtikaaria, naha värvuse muutumine (pigmenti rohkenemine) <sup>1</sup>	
Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem <sup>3</sup> , raske lööve (< 1%)	angioödeem <sup>4</sup>	
Harv	fotoallergiline dermatiit		angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>			
Väga sage		kreatiinkinaasi tõus	
Aeg-ajalt			rabdomüolüüs <sup>2</sup> , lihasnõrkus <sup>2</sup>
Harv			osteomalaatsia (avaldub luuvaluna ja harvadel juhtudel soodustab luumurdude teket) <sup>2,4</sup> , müopaatia <sup>2</sup>
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>			
Aeg-ajalt			kreatiniini tõus, proteiuria, neeru proksimaalne tubulopaatia, sealhulgas Fanconi sündroom
Harv			neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) <sup>4</sup> , nefrogeenne magediabeet
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired:</i>			
Aeg-ajalt	günekomastia		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>			
Väga sage			asteenia
Sage	väsimus	valu, asteenia	

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

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

<sup>3</sup> Vt täpsemalt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>4</sup> Seda kõrvaltoimet esines turuletulekujärgsel jälgimisel efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoprosiili puhul. Sageduskategooria aluseks on statistiline arvutus, mis põhineb kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud patsientide koguarvul (n = 3969) või emtritsitabiini kasutanud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes (n = 1563) või tenofoviirdisoprosiili kasutanud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringutes ja laiendatud ligipääsu programmis (n = 7319).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Lööve.* Efavirensi kliinilistes uuringutes olid lööbed tavaliselt kerged kuni mõõdukad makulopapuloossed nahalööbed, mis esinesid efavirens-ravi kahel esimesel nädalal. Enamikul patsientidel kadus lööve efavirens-ravi jätkumisel ühe kuu jooksul. Patsientidel, kelle ravi on lööbe tõttu katkestatud, võib ravi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoprosiiliga taasalustada. Efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoprosiil-ravi taasalustamisel on soovitatav kasutada sobivaid antihistamiinikume ja/või kortikosteroide.

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

*Närvisüsteemi sümptomid.* Närvisüsteemi sümptomid on sagedased efavirensi, ühe efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoprosiili komponendi puhul. Kliinilistes kontrollrühmaga efavirensi uuringutes on mõõdukaid kuni raskeid närvisüsteemi sümptomeid esinenud 19% (raskeid 2%) patsientidest, mistõttu 2% patsientide ravi katkestati. Kõrvaltoimed algavad tavaliselt efavirens-ravi kahe esimese nädala jooksul ning mööduvad kahe kuni nelja nädala pärast. Neid võib esineda sagedamini siis, kui efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoprosiili võetakse koos toiduga, arvatavasti suurenenud efavirensi plasmatasemetega tõttu (vt lõik 5.2). Nende sümptomite talutavust näib parandavat manustamine magamaminekul (vt lõik 4.2).

*Maksapuudulikkus, mis seondub efavirensiga.* Turuletulekujärgsetest teadetest selgunud maksapuudulikkuse juhtumeid, sh neil patsientidel, kellel ei olnud eelnevat maksahaigust või teadaolevaid riskitegureid, iseloomustasid mõnikord haiguse kiire areng ja progresseerumine, mõningatel juhtudel kuni transplantatsiooni või surmani.

*Neerukahjustus.* Kuna efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoprosiil võib põhjustada neerukahjustust, on soovitatav patsientide neerufunktsiooni jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8 „Ohutusandmete kokkuvõte“). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoprosiil-ravi katkestamist. Mõnedel patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata tenofoviirdisoprosiil-ravi katkestamisele. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (nagu patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimpreparaate) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastumise kogemiseks vaatamata tenofoviirdisoprosiil-ravi katkestamisele (vt lõik 4.4).

*Laktatsidoos.* Teatatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoprosiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks raske maksahaigusega (CPT, klass C) (vt lõik 4.3) patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimpreparaate, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoprosiilravi ajal suurem risk raskeks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

*Metaboolsed näitajad.* Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

*Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom.* Raske immuunpuudulikkusega HIV patsientide puhul võib CART alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon, mis võib väljenduda asümptomaatilistes või residuaalsetes oportunistlikes infektsioonides. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi

tõbi ja autoimmuunhepatiit), kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned a mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

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

### Lapsed

Laste kohta vanuses alla 18 aasta ei ole piisavalt ohutusandmeid. Efavirens/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei soovitata selles populatsioonis kasutada (vt lõik 4.2).

### Muud erirühmad

*Eakad.* Üle 65-aastastel patsientidel ei ole efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili toimet uuritud. Eakatel patsientidel on suurem maksa- või neerufunktsiooni nõrgenemise tõenäosus ja seepärast peab eakate patsientide ravimisel efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

*Neerukahjustusega patsiendid.* Kuna tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, on soovitatav kerge neerukahjustusega patsientide neerufunktsiooni efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil-ravi puhul hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

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

*Hepatiidi ägenemine pärast ravi katkestamist.* Kui HIV infektsiooniga patsientidel on HBV koinfektsioon, võib pärast ravi katkestamist esineda kliinilisi ja laboratoorseid hepatiidi tunnuseid (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

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

Imendumata efavirensi eemaldamiseks võib manustada aktiivsütt. Efavirensil puudub spetsiifiline antidoot. Kuna efavirens seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis dialüüs ei ole tõenäoliselt ravimi märkimisväärsede koguste eemaldamiseks verest efektiivne.

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

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

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

#### Südame elektrofüsioloogia

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

#### Viirusvastane toime *in vitro*

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

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

#### Resistentsus

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

Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja NRTI-de vahel on väike erinevate seandumiskohtade tõttu sihtmärgil ja erineva toimemehhanismi tõttu. Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja PI-de vahel on väike, kuna neil on erinevad sihtensüümid.

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

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

*In vivo resistentsus (varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsiendid).* 144-nädalases avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) varem retroviirusvastaseid ravimeid mittesaanud patsientidel, kellel efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kasutati eraldi ravimitena (või efavirensina ning emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili fikseeritud kombinatsioonina 96. kuni 144. nädalani), viidi läbi genotüpiseerimine plasma HIV-1 isolaatidega kõigilt patsientidelt, kellel oli 144. nädalal tõendatud HIV RNA > 400 koopiat/ml või kes katkestasid enneaegselt uuringuravimi võtmise (vt lõik „*Kliiniline kogemus*“). 144. nädalal:

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

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

	Efavirens+emtritsitabiin+ tenofoviirdisoproksiil (N=244)		Efavirens+lamivudiin/zidovudiin (N=243)	
Resistentsuse analüüs 144. nädalaks		19		31
Raviaegsed genotüübid	19	(100%)	29	(100%)
Efavirensi resistentsus <sup>1</sup>	13	(68%)	21	
K103N	8	(42%)	18*	(72%)
K101E	3	(16%)	3	(62%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(10%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(14%)
V108I	1	(5%)	1	(7%)
P225H	0	(68%)	2	(3%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM-d <sup>2</sup>	0		2	(7%)



\* p-väärtus < 0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdleb efavirens+emtritsitabiin+tenofoviirdisoproksiili rühma efavirens+lamivudiin/zidovudiini rühmaga kõigi patsientide seas.

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

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

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

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Uuring AI266073 oli 48-nädalane avatud randomiseeritud kliiniline uuring HIV infektsiooniga patsientidel, mis võrdles efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili efektiivsust retroviirusvastase raviga, mis koosnes vähemalt kahest nukleosiid- või nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorist (NRTI-d) koos proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriga; kuid siiski mitte raviskeem, mis oleks sisaldanud kõiki efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili komponente (efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil). Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustati tühja kõhuga (vt lõik 4.2). Patsientidel ei olnud eelneva retroviirusvastase ravi ajal kunagi esinenud virooloogilise ravivastuse puudumist, neil ei olnud teadaolevaid HIV-1 mutatsioone, mis põhjustavad resistentsust ükskõik millise efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilis sisalduva toimeaine suhtes ning neil oli enne uuringut virooloogiline supressioon püsinud vähemalt kolm kuud. Patsiendid läksid üle efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamisele (N=203) või jätkasid esialgset retroviirusvastast ravi (N=97). 48 nädala andmed näitasid virooloogilise supressiooni kõrge taseme säilimist efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilile üle viidud patsientidel võrreldes esialgse raviskeemiga (vt tabel 4).

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

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

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

M: Puudub

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

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

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

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

Eelnev ravi efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili komponentidega (N=299)	Eelnev ravi NNRTI-põhise raviskeemiga (N=104)	Eelnev ravi PI-põhise raviskeemiga (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%]

Hetkel puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamise kohta varem ravi mittesaanud või eelnevalt palju ravimeid saanud patsientidel.

Puudub efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kellel puudub viroloogiline ravivastus esimese valiku retroviirusvastase raviskeemi kasutamisel või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

#### HIV ja HBV koinfektsiooniga patsiendid

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

#### Lapsed

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

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetika uurimiseks HIV infektsiooniga patsientidel kasutati nende toimeainete eraldi ravimvorme. Ühe efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus ühe efavirensi 600 mg õhukese polümeerikattega tableti pluss ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli pluss ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga (ekvivalentne 300 mg tenofoviirdisoproksiiliga) tuvastati pärast ühekordse annuse manustamist tühja kõhuga tervetele isikutele uuringus GS-US-177-0105 (vt tabel 6).

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

Näitajad	Efavirens (n=45)			Emtritsitabiin (n=45)			Tenofoviirdisoproksiil (n=45)		
	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28; 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02; 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64; 98,83)
<b>AUC<sub>0–viimane</sub> (ng·h/ml)</b>	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)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02; 108,32)
<b>AUC<sub>inf</sub> (ng·h/ml)</b>	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63; 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86; 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22; 108,23)
<b>T<sub>½</sub> (h)</b>	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: ühe fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitabelti võtmine tühja kõhuga.

Referents: 600 mg efavirensi tableti, 200 mg emtritsitabiini kapsli ja 300 mg tenofoviirdisoproksiili tableti ühekordne võtmine tühja kõhuga.

Test- ja referentsväärtused on keskmised (% variatsioonikordaja).

GMR=geomeetriline vähimruutude keskmine suhe, CI=usaldusvahemik

#### Imendumine

HIV infektsiooniga patsientidel saavutati efavirensi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 5 tunniga ning tasakaalukontsentratsiooni seisund saabus 6...7 päeva jooksul. 35 patsiendil, kes said efavirensi

600 mg üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{\max}$ )  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [keskmine  $\pm$  standardhälve (SD) (variatsioonikordaja (%CV))], tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{\min}$  oli  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) ning AUC oli  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

Emtritsitabiin imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1...2 tundi pärast annuse manustamist. Emtritsitabiini mitme annuse suukaudse manustamise järgselt 20 HIV infektsiooniga patsiendile 24-tunnise annustamisintervalliga oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{\max}$   $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (keskmine  $\pm$  standardhälve (SD)) (39%CV), tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{\min}$  oli  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80%) ning AUC oli  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%).

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

### *Toidu mõju*

Koos toiduga manustamisel ei ole efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili toimet uuritud.

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

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

### Jaotumine

Efavirens seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 99%), peamiselt albumiiniga. *In vitro* on emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja see ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200  $\mu\text{g/ml}$ . Pärast veenisest manustamist oli emtritsitabiini jaotusruumala ligikaudu 1,4 l/kg. Pärast suukaudset manustamist jaotub emtritsitabiin laialdaselt kogu organismis. Keskmine plasma/vere kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 1,0 ja keskmine seemnevedeliku/plasma kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 4,0.

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

### Biotransformatsioon

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

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

Efavirens indutseerib CYP3A4 ja CYP2B6, mis omakorda indutseerivad selle enda metabolismi, mis võib olla mõne patsiendi puhul kliiniliselt oluline. Tervetele vabatahtlikele korduvate 200...400 mg ööpäevaste annuste manustamisel 10 päeva jooksul kumuleerus ravim oodatust vähem (22...42%) ja terminaalne poolväärtusaeg lühenes 40...55 tunnini (üksikannuse poolväärtusaeg 52...76 tundi). Efavirens indutseerib ka UGT1A1. Raltegraviiri (UGT1A1 substraat) ekspositsioonid vähenevad efavirensi toimele (vt lõik 4.5, tabel 1). Kuigi *in vitro* andmed näitavad, et efavirens inhibeerib CYP2C9 ja CYP2C19, on olnud vastuolulisi andmeid nii nende ensüümide substraatide ekspositsioonide suurenemise kui ka vähenemise kohta nende manustamisel koos efavirensiga *in vivo*. Koosmanustamise summaarne toime ei ole selge.

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

#### Eritumine

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

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

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

#### Farmakokineetika erirühmades

##### *Vanus*

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

##### *Sugu*

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

##### *Etniline kuuluvus*

Piiratud andmed viitavad sellele, et Aasia ja Vaikse ookeani regiooni patsientidel on efavirensi toime tugevam, kuid nad taluvad ravimit sarnaselt teistele.

##### *Lapsed*

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

### *Neerukahjustus*

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat pärast koos manustamist eraldi preparaadidena või efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilina ei ole uuritud neerukahjustuse ja HIV-infektsiooniga patsientidel.

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

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

Tenofoviiri keskmine (% variatsioonikordaja) ekspositsioon suurenes väärtuselt 2185 ng•h/ml (12%) normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul väärtusteni 3064 ng•h/ml (30%), 6009 ng•h/ml (42%) ja 15 985 ng•h/ml (45%) vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel.

Hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD, *end-stage renal disease*) patsientidel suurenes dialüüside vahel ravimi ekspositsioon emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 µg•h/ml (19%) ja tenofoviiril puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42 857 ng•h/ml (29%).

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

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

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel ei ole efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat uuritud. Kerge maksakahjustusega patsientidel tuleb efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

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

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

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

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

Genotoksilisuse uuringutest on ilmnunud positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused uimastite uriinipõhises testis (*urine drug test*, USD) primaarsetes roti hepatotsüütides. *In vivo* hiire luuüdi mikrotoomade testi tulemused olid aga negatiivsed.

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

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

*Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon*. Genotoksilisuse ja korduvtoksilisuse uuringutes nende kahe komponendi kombinatsiooni manustamisel kuni ühe kuu jooksul ei täheldatud toksilise toime suurenemist võrreldes toimeainete eraldi manustamise uuringutega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos  
Hüdoksüpropüültselluloos  
Väheasendatud hüdoksüpropüültselluloos  
Magneesiumstearaat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriummetabisulfit (E223)  
Laktoosmonohüdraat  
Punane raudoksiid (E172)

#### Õhuke polümeerikate

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

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pudelid 30 tabletiga: Pärast esmast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

HDPE pudel PP lapsekindla keeratava korgiga ja alumiiniumist isoleerkihiga ja kuivatusainega, millel on silt „DO NOT EAT“ (Mitte süüa).

Pakendi suurus: 30, 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakendi suurus: 90 (3 pakendit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1222/001  
EU/1/17/1222/002  
EU/1/17/1222/003

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05. september 2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. mai 2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

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

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Baldoyle, Dublin 13  
Iirimaa

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom 2900,  
Ungari

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

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

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

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

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

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

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

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

### **• Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP JA SILT (PUDEL)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

#### 3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriummetabisulfitit ja laktoosmonohüdraati.  
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

[Ainult välispakendil]

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

<Pudelid 30 tabletiga:> Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

<ainult 30 tabletiga pappkarbil>

Avamiskuupäev:

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

[Ainult välispakendil]

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1222/001  
EU/1/17/1222/002  
EU/1/17/1222/003

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Ainult välispakendil]

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

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.  
[Ainult välispakendil]

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PUDELI MITMIKPAKENDIT SISALDAV VÄLINE KARP (SINISE RAAMIGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

#### 3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriummetabisulfitit ja laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 90 (3 pakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1222/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PUDELI MITMIKPAKENDIT SISALDAV SISEMINE KARP (SINISE RAAMITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

*efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

#### 3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriummetabisulfitit ja laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

Osa mitmikpakendist, ei müüda eraldi.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast avamist kasutage 60 päeva jooksul.

Avamiskuupäev:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/17/1222/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

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

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmist
3. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

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

- Efavirens on mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor
- Emtritsitabiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor
- Tenofoviirdisoproksiil on nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor

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

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

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

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit ei tohi võtta**

- **kui olete** efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **kui teil esineb tõsine maksahaigus.**

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

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

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

- **Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV** nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või muud HIV-infektsiooniga seotud haigused.
- Te peate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise ajal olema arstlikul jälgimisel.
- **Teavitage oma arsti sellest:**
  - **kui te võtate teisi ravimeid**, mis sisaldavad efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit ei tohi võtta koos nimetatud ravimitega.

- **kui teil on või on olnud neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on probleeme neerudega. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit ei soovitata kasutada mõõduka või raske neeruhaiguse korral.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib kahjustada neerusid. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid neerufunktsiooni hindamiseks. Arst võib neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt „*Muud ravimid ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*“). Kui see on vältimatu, jälgib arst teie neerufunktsiooni üks kord nädalas.

- **kui teil on südame elektrilise erutusjuhte häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks.**
- **kui teil on esinenud psüühikahäireid**, sealhulgas depressioon või uimastite või alkoholi kuritarvitamine. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad masendus, enesetapumõtted või kummalised mõtted (vt lõik 4 „*Võimalikud kõrvaltoimed*“).
- **kui teil on esinenud krampe (krambihood või langetõbi)** või kui te saate krambivastast ravi, nt karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga. Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, võib arst määrata krambivastase ravimi sisaldust teie veres veendumaks, et see ei ole Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise ajal muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
- **kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud krooniline aktiivne hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksatüsistuste tekkeks. Arst võib teile teha vereanalüüsid maksatalitluse hindamiseks või määrata teile teise ravimi. **Kui teil on tõsine maksahaigus, siis ärge Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit võtke** (vt lõik 2 eespool „*Ärge võtke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit*“).

Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib arst teile hoolikalt parima raviskeemi. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani kaks toimeainet, tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitabiin, on mõningase B-hepatiidi viiruse vastase toimega, kuigi emtritsitabiini kasutamine B-hepatiidi infektsiooni ravis ei ole heaks kiidetud. Pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-ravi katkestamist võivad teie hepatiidisümptomid ägeneda. Sel juhul määrab arst teile regulaarsete intervallidega vereanalüüse, et teie maksatalitlust kontrollida (vt lõik 3 „*Kui te lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise*“).

- Olenemata varasemast maksahaigusest võib arst otsustada teha teile regulaarseid vereanalüüse, et kontrollida teie maksafunktsiooni.
- **kui olete üle 65 aasta vanune.** Ei ole uuritud piisaval arvul üle 65-aastaseid patsiente. Kui olete üle 65 aasta vanune ja teile on määratud Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, jälgib arst teid hoolikalt.
- **Pärast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise alustamist tuleb tähelepanu pöörata järgnevale:**
  - **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebatavalised unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1...2 ravipäeva jooksul ning taanduvad enamasti esimese 2...4 nädalaga.



- **mis tahes nahalööbed.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib põhjustada nahalööbeid. Kui teil tekivad tõsise nahalööbe nähud villide või palavikuga, lõpetage Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmine ja teavitage sellest kohe oma arsti. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitori võtmise ajal, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmisel.
- **mis tahes põletiku või nakkuse nähud.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlike infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasematest nakkustest tingitud põletikunähud ja -sümptomid. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma avaldunud sümptomiteta. Kui te märkate mis tahes nakkuse sümptomeid, palun öelge seda kohe oma arstile.

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

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

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord põhjustavad mürdusid) võivad samuti esineda neerutorukeste rakkude kahjustuste tõttu (vt lõik 4 „*Võimalikud kõrvaltoimed*“). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Rääkige oma arstile, kui teate, et põete osteoporoosi. Osteoporoosiga patsientidel on suurem luumurdude risk.

## Lapsed ja noorukid

- **Ärge andke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit lastele ja noorukitele,** kes on alla 18 aasta vanused. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

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

**Te ei tohi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit võtta koos teatud ravimitega.** Need ravimid on loetletud lõigu 2 „*Ärge võtke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit*“ alguses. Nendeks on mõned tavalised ravimid ja mõned taimsed preparaadid (sh naistepuna ürt), mis võivad põhjustada tõsiseid koostoimeid.

**Teatage oma arstile** või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit ei tohi võtta ka koos teiste ravimitega, mis sisaldavad efavirensi (välja arvatud juhul, kui arst on seda soovitanud), emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

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

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

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

- **Didanosini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosini, võib didanosini sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärmepõletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liig veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas ravida teid tenofoviiri ja didanosini kombinatsiooniga.
- **Teised HIV infektsiooni ravimid.** Järgnevad proteaasi inhibiitorid: darunaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir või ritonaviiriga potenseeritud atasanaviir või sakvinaaviir. Arst võib kaaluda mõne teise ravimi määramist või proteaasi inhibiitorite annuse muutmist. Teavitage ka oma arsti, kui te võtate maraviroki.
- **C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks kasutatavad ravimid:** elbasviir/grasopreviir, glekapreviir/pibrentasviir, sofosbuviir/velpatasviir, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **Ravimid, mida kasutatakse lipiidide (rasvad) sisalduse langetamiseks teie veres (nimetatakse ka statiinideks).** Atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib vähendada statiinide sisaldust teie veres. Arst kontrollib teie kolesteroolitaset ning kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Krambivastased ravimid (antikonvulsandid).** Karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib vähendada krambivastaste ravimite sisaldust teie veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda efavirensi, mis on üks Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani toimeainetest, sisaldus teie veres. Arst võib kaaluda teise krambivastase ravimi määramist.
- **Bakteriaalsete infektsioonide ravimid**, sh tuberkuloos ja AIDS-iga seotud *Mycobacterium avium* kompleks: klaritromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin. Arst võib kaaluda annuse muutmist või mõne teise antibiootikumi kasutamist. Lisaks võib arst kaaluda efavirensi lisaannuse manustamist HIV-infektsiooni raviks.
- **Seennakkuste ravimid (seenevastased ravimid):** itrakonasool või posakonasool. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib vähendada itrakonasooli või posakonasooli sisaldust teie veres. Arst võib kaaluda teise seenevastase ravimi kasutamist.

- **Malaariaravis kasutatavad ravimid:** atovakvoon/proguaniil või artemeeter/lumefantriin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib vähendada atovakvooni/proguaniili või artemeetri/lumefantriini taset teie veres.
- **Prasikvanteel**, parasiitusside põhjustatud nakkuste raviks kasutatav ravim.
- **Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, nt antibeebipillid, süstitav kontratseptiiv (nt Depo-Provera) või rasestumisvastane implantaat (nt Implanon).** Peate kasutama ka usaldusväärset kontratseptsiooni barjäärimeetodit (vt lõik „*Rasedus ja imetamine*“). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib vähendada hormonaalse kontratseptiivi toimet. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani komponendiks olevat efavirensi manustanud naistel on esinenud rasestumisvastase implantaadi kasutamise ajal rasedusi, kuigi pole kinnitatud, et just efavirens võis põhjustada rasestumisvastase vahendi puudulikku toimimist.
- **Sertraliin**, depressiooniravim, kuna arst peab võib-olla muutma sertraliini annust.
- **Metamisool**, valu ja palaviku raviks kasutatav ravim.
- **Bupropioon**, depressiooniravim või suitsetamise mahajätmist toetav ravim, kuna arst peab võib-olla muutma teie bupropiooni annust.
- **Diltiaseem või sarnased ravimid (nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks).** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-ravi alustamisel peab arst võib-olla kohandama kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Ravimid, mida kasutatakse organtransplantaatide äratõuke vältimiseks (nimetatakse ka immunosupressantideks),** nt tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus. Kui te alustate või lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise, jälgib teie arst tähelepanelikult immunosupressandi plasmatasemeid ja peab võib-olla selle annust kohandama.
- **Varfariin või atsenokumarool** (ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise vähendamiseks). Arst peab võib-olla kohandama teile määratud varfariini või atsenokumarooli annust.
- **Hõlmikpuu ekstrakt** (taimne ravim).

## Rasedus ja imetamine

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

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

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

**Teavitage oma arsti kohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, tohite Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit võtta ainult juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et see on hädavajalik.

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

**Ärge toitke Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-ravi ajal last rinnaga.** Nii HIV kui Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani koostisained võivad rinnapiima kaudu lapsele üle kanduda ja põhjustada talle tõsist kahju.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisaldab naatriumit ja laktoosi**

Ravim sisaldab 7,5 mg naatriummetabisulfitit tableti kohta, mis võib harva põhjustada tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Iga tablett sisaldab ka 105,5 mg laktoosi tableti kohta. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## **3. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit võtta**

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

### **Soovitav annus on:**

Üks tablett päevas suukaudselt. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit tuleb võtta tühja kõhuga (see tähendab tavaliselt üks tund enne või 2 tundi pärast sööki), eelistatult vahetult enne magamaminekut. See võib muuta mõned kõrvaltoimed (nt peeringlus, uimasus) vähem häirivaks. Neelake Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan alla tervelt koos veega.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit tuleb võtta iga päev.

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

### **Kui te võtate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit rohkem kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit võtta**

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani annust võtmata.

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

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

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

**Kui te lõpetate Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise**

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

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

**Kui teil on nii HIV infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata.** Mõnedel patsientidel on pärast emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili (kaks kolmest Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani toimeainest) võtmise lõpetamist ilmnenud halvenenud vereanalüüsi näitajad või sümptomid, mis osutavad hepatiidi ägenemisele. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-ravi lõpetamise korral võib arst soovitada teil taas alustada hepatiit-B ravi. Te võite vajada maksatalitluse kontrollimiseks vereanalüüsi 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidele pole ravi peatamine soovitatav, kuna see võib viia hepatiidi ägenemiseni, mis võib olla eluohtlik.

Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

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

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

## Võimalikud tõsised kõrvaltoimed - rääkige neist otsekohe oma arstile

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

**Kui kahtlustate endal laktatsidoosi, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

## Muud võimalikud tõsised kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

- maksapuudulikkus, mis mõningatel juhtudel võib põhjustada surma või viia maksasiirdamiseni. Enamik juhte esines eelneva maksahaigusega patsientidel, aga mõnel juhul ka ilma eelneva maksahaigusega patsientidel
- neerupõletik, rohke uriinieritus ja janutunne
- neeruprobleemidest, sh neerupuudulikkusest põhjustatud seljavalu. Teie arst võib teha vereanalüüse, et kontrollida neerutalitlust
- luude pehmenemine (koos luuvaluga ning mõnikord luumurruga), mis võib tekkida neerutorukeste rakkude kahjustuse tagajärjel
- maksa rasvumine

**Kui teil on tunne, et teil võib esineda mõni nendest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige oma arstiga.**

## Kõige sagedasemad kõrvaltoimed

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

- pearinglus, peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- lööbed (sh punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja naha paistetusega), mis võivad viidata allergilistele reaktsioonidele
- nõrkustunne

*Analüüsid võivad näidata ka:*

- fosfaatide taseme langust veres
- kreatiinkinaasi suurenenud taset veres, mis võib põhjustada lihasvalu ja nõrkust.

## Muud võimalikud kõrvaltoimed

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

- allergilised reaktsioonid
- koordinatsiooni- ja tasakaalu häired
- mure või masendustunne
- unehäired, ebatavalised unenäod, keskendumisraskused, uimasus
- valu, kõhuvalu
- seedehäired, mis tekitavad söömisjärgset ebamugavustunnet, puhitustunnet, kõhugaase
- isupuudus
- väsimus
- sügelemine
- nahavärvuse muutused, sh naha tumenemine laiguti, mis algab tihti labakätelt ja jalataldadelt.

*Analüüsid võivad näidata ka:*

- valgete vereliblede vähesust (valgete vereliblede vähesus võib muuta teid nakkustele vastuvõtlikumaks)
- maksa ja kõhunäärme funktsiooni häireid
- suurenenud rasvhapete (triglütseriidid), bilirubiini või suhkru tasemeid veres

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

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

*Analüüsid võivad näidata ka:*

- kaaliumi taseme langust veres
- kreatiniini taseme tõusu veres
- valku uriinis
- vere kolesteroolitaseme tõusu

Lihaskoe lagunemine, luude pehmenemine (sellega kaasnevad luuvalud ning mõnikord põhjustab luumurde), lihasvalu, lihasnõrkus ja vähenenud kaaliumi või fosfaatide tase veres võib esineda neerutorukeste rakkude kahjustuste tõttu.

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

- sügelev nahalööve kokkupuutel päikesevalgusega.

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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

### **5. Kuidas Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

**Pudelid 30 tabletiga:** Kirjutage pudeli avamise kuupäev pudeli sildile ja/või karbile olemasolevale väljale. Pärast esmast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

- Toimeained on efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil. Üks tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).
- Õhukese polümeerikattega tableti teised koostisosad on naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriummetabisulfit (E223), laktoosmonohüdraat ja punane raudoksiid (E172).
- See ravim sisaldab naatriummetabisulfitit (E223) ja laktoosi. Vt lõik 2.
- Teised koostisosad tableti kattes on kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), makrogool, polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171).

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan õhukese polümeerikattega tabletid on roosad kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „TME“.

Ravim on saadaval plastpudelites, mis sisaldavad 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti ja kuivatusainet, millel on silt „DO NOT EAT“ („Mitte süüa“) ning 90 õhukese polümeerikattega tabletiga mitmikpakendites, mis koosnevad 3 pudelist, igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.



**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Iirimaa

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. Z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viartis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viartis OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Infoleht on viimati uuendatud**

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