

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg natriumdisulfiittia ja 105,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, kaksoiskupera, viistoreunainen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 21 mm × 11 mm, jossa toiselle puolelle kaiverrettu merkintä ”M” ja toiselle puolelle ”TME”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoiton edut on ensisijaisesti osoitettu tiedoilla 48 viikkoa kestäneestä kliinisestä tutkimuksesta, jossa aiemmalla retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolla stabiilin virologisen vasteen saavuttaneet potilaat siirtyivät efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoon (ks. kohta 5.1). Tällä hetkellä ei ole kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käytöstä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempia hoitoja tai jotka ovat saaneet lukuisia aiempia hoitoja.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

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

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

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

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

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

Jos jonkin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen vaikuttavan aineen käyttö pitää lopettaa tai annostusta muuttaa, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Efavirensin/emtricitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Potilaat, joilla on lievä maksasairaus (Child-Pugh-Turcotte (CPT) luokka A), voivat käyttää normaalia Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -suositusannosta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten, etenkin efavirensiin liittyvien hermosto-oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Vaikea maksan vajaatoiminta (CPT-luokka C) (ks. kohta 5.2).

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

Samanaikainen käyttö vorikonatsolin kanssa. Efavirensi vähentää merkittävästi plasman vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli taas suurentaa merkittävässä määrin plasman efavirensipitoisuuksia. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa (ks. kohta 4.5).

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

Käyttö seuraavanlaisille potilaille:

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

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

Tällaisia lääkkeitä ovat

- ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet
- neuroleptit, masennuslääkkeet
- tietyt antibiootit, mukaan lukien tietyt lääkeaineet seuraavista ryhmistä: makrolidit, fluorokinolonit ja imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet

- tietyt antihistamiinit, joilla ei ole rauhoittavaa vaikutusta (terfenadiini, astemitsoli)
- sisapridi
- flekainidi
- tietyt malarialääkkeet
- metadoni (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiili) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirentsiä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiini johdoksia kuten lamivudiinia, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja didanosiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, sillä tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiinin kanssa suurentaa merkittävästi didanosiinialtistusta. Tämä voi suurentaa didanosiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoissa tapauksissa on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä plasman velpatasviiripitoisuuksien odotetaan pienenevän, kun sitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa. Tämä heikentää sofosbuviirin/velpatasviirin terapeuttista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

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

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

Vaihto proteaasinestäjiin pohjautuvasta retroviruslääkityksestä

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että potilaille, joita on hoidettu proteaasinestäjiin pohjautuvalla retroviruslääkityksellä, voi hoidon vaihto efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteseen aiheuttaa hoitovasteen heikkenemistä (ks. kohta 5.1). Näitä potilaita on seurattava tarkoin mahdollisen viruskuorman nousun suhteen, ja lisäksi haittavaikutusten suhteen, koska efavirentsin turvallisuusprofiili poikkeaa proteaasinestäjien turvallisuusprofiilista.

Opportunistiset infektiot

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa tai jotakin muuta retroviruslääkitystä käyttävillä potilaille voi edelleen esiintyä opportunistisia infektioita tai muita HIV-infektion komplikaatioita, joten heidän tulee olla HIV-infektion liitännäissairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin huolellisessa kliinisessä seurannassa.

HIV-tartunnat

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

Ruoan vaikutus

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

Maksasairaudet

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen farmakokinetiikkaa koskevia tietoja ja sen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on taustalla olevia merkittäviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2). Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), eikä sitä suositella potilaille, joilla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Efavirentsi metaboloituu pääasiassa CYP-järjestelmän välityksellä, joten varovaisuutta on noudatettava, kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti efavirentsin haittavaikutusten, etenkin hermosto-oireiden varalta. Maksasairautta on arvioitava laboratoriotestien avulla säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.2).

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

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

Maksaan liittyvät tapahtumat

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

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

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

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

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynaamisissa tutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili tehoavat myös hepatiitti B -virukseen, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon.

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

QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä on havaittu efavirentsin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Vaihtoehtoja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteelle on harkittava, kun potilaalla on kääntyvien kärkien takykardian kohonnut riski tai kun potilas saa lääkettä, johon tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski.

Psyykkiset oireet

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

Hermosto-oireet

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

Kouristuskohtaukset

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa saavan potilaan seerumin fosfaattipitoisuus on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma pienenee tasolle < 50 ml/min, munuaisten toiminta on arvioitava uudelleen viikon kuluessa. Samalla on mitattava veren glukoosipitoisuus, veren kaliumarvot ja virtsan glukoosipitoisuus (ks. kohta 4.8, proksimaalisten munuaistubulusten vaurio). Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on yhdistelmävalmiste, jonka eri aineiden annosteluväliä ei voida muuttaa. Näin ollen efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoito tulee lopettaa, jos potilaan kreatiniinin poistuman todetaan vahvistetusti olevan < 50 ml/min tai seerumin fosfaattipitoisuudet pienenevät tasolle < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaistoiminnan häiriön jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä. Jos jonkin efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen vaikuttavan aineen käyttö pitää lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavilla erillisinä valmisteina.

Luuhun kohdistuvat vaikutukset

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

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

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

Ihoreaktiot

Kun efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen vaikuttavia aineita on käytetty erikseen, niiden käytön yhteydessä on ilmoitettu lievää tai keskivaikeaa ihottumaa. Efavirensiin liittyvä ihottuma lieviytyy yleensä, kun hoitoa jatketaan. Sopivat antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit saattavat parantaa hoidon siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Erythema multiformen ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli yhteensä noin 0,1 %.

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoito tulee lopettaa, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkulamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomutoksia tai kuumetta. Efavirensin käytöstä on vain rajallisesti kokemusta potilailla, jotka olivat lopettaneet muiden NNRTI-luokan retroviruslääkkeiden käytön. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei suositella potilailla, joilla on ollut hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) heidän saatuaan NNRTI-lääkettä.

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondriotoiminnan häiriö in utero –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Osteonekroosi

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

Potilaat, joilla on tiettyjä HIV-1-viruksen mutaatioita

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

Iäkkäät

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

Apuaineet

Tämä lääke sisältää 7,5 mg natriumdisulfittia per annos. Aine voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja. Lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli on lähes natriumiton. Yksi tabletti sisältää lisäksi 105,5 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviirisoprosiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirentsiä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiini johdoksia kuten lamivudiinia, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti sytidiini johdoksien kanssa. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin tai tenofoviiralafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

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

Efavirentsi-altistus voi suurentua, jos sen kanssa käytetään CYP3A4- tai CYP2B6-entsyymien toimintaa estäviä lääkevalmisteita (esimerkiksi ritonaviriä) tai elintarvikkeita (esimerkiksi greippimehua). Näitä entsyymejä indusoivat aineet tai rohdosvalmisteet (esimerkiksi neidonhiuspuu- uutteen ja mäkikuisman), voivat aiheuttaa efavirentsin plasmapitoisuuden pientymistä. Mäkikuisman

samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neidonhiuspuu-uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

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

Yhteisvaikutus kannabinoideitestein kanssa

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

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

Vorikonatsoli: Tavanomaisten efavirentsi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

Mäkikuisma (Hypericum perforatum): Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö samanaikaisesti mäkikuismen tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista. Mäkikuismen samanaikainen käyttö voi pienentää plasman efavirentsipitoisuuksia, sillä mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä ja/tai sen kuljettajaproteiineja. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja potilaan virusmäärät ja mahdollisuuksien mukaan, myös efavirentsipitoisuudet, on tarkistettava. Efavirentsipitoisuudet voivat suurentua, kun mäkikuismen käyttö lopetetaan. Mäkikuismen indusoiva vaikutus voi kestää ainakin 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

QT-aikaa pidentävät lääkkeet: Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa ja jotka voivat johtaa kääntyvien kärkien takykardiaan, on vasta-aiheista. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, neuroleptit ja masennuslääkkeet, tietyt antibiootit, kuten tietyt seuraavien ryhmien lääkeaineet: makrolidit, fluorokinolonit ja imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet, tietyt antihistamiinit, joilla ei ole rauhoittavaa vaikutusta (terfenadiini, astemitsoli), sisapridi, flekainidi, tietyt malarialääkkeet ja metadoni (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Didanosini: Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja didanosiniin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Sofosbuviri/velpatasviiri: Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja sofosbuviriin/velpatasviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet: Emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat lähinnä munuaisteitse, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja munuaistoimintaa heikentävien tai tubulusten kautta tapahtuvasta aktiivisesta erityksestä kilpailevien lääkevalmisteiden (kuten sidofoviirin) käyttö voi suurentaa emtrisitabiiniin, tenofoviiriin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

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

Muut yhteisvaikutukset

Taulukossa 1 esitetään efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta, kaksi kertaa päivässä = ”b.i.d.”, kerran päivässä = ”q.d.” ja 8 tunnin välein = ”q8h”). Jos 90 %:n luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

Taulukko 1: Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteasiinestäjät		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., kaikki ruokailun yhteydessä)	Atatsanaviiri (illalla): AUC: ↔* (↓ 9% – ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 – ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 – ↓ 51)	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., kaikki ruokailun yhteydessä)	Atatsanaviiri (illalla): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % – ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/ ** (↓ 5 % – ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin 300 mg:n / ritonaviirin 100 mg:n q.d.-annokseen illalla ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C _{min} -arvon pieneneminen voi vaikuttaa haitallisesti atatsanaviirin tehoon. ** Perustuu historiatietojen vertailuun. Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.	
Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * suositeltua alhaisemmat annokset; samantapaisia löydöksiä on odotettavissa suositelluilla annoksilla.	Darunaviiri: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4:n estyminen)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö yhdessä darunaviirin/ritonaviirin 800/100 mg:n kanssa kerran päivässä voi johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C _{min} -arvoon. Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistettä käytetään yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, on käytettävä darunaviiria/ritonaviiria 600/100 mg:aa kaksi kertaa päivässä sisältävää hoitoa.
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.) * suositeltua alhaisemmat annokset	Darunaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Darunaviiria/ritonaviiria tulee käyttää varoen yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa.
Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eri eliminaatioreittien perusteella yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Katso alla oleva ritonaviiria koskeva rivi. Munuaistoiminnan seuraaminen voi olla tarpeen etenkin potilailla, joilla on systemaattinen sairaus tai munuaistauti tai potilailla, jotka käyttävät munuaistoksisia aineita.

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja fosamprenaviiria/ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta. Katso alla oleva ritonaviiria koskeva rivi.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg q8h / 200 mg q.d.)	Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinaviiri: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Vastaavanlainen indinaviirialtistuksen pieneneminen havaittiin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg q8h yhdessä efavirentsi 600 mg q.d.-annoksen kanssa. (CYP3A4-induktio). Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja proteaasinestäjän kanssa, katso alta kohta "ritonaviiri".	Samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytettävän indinaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaittujen farmakokineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan efavirentsiä (osa efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta) ja indinaviiria sisältävää hoitoa.
Indinaviiri/emtrisitabiini (800 mg q8h / 200 mg q.d.)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinaviiri/tenofoviiridisoproksiili (800 mg q8h / 300 mg q.d.)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66) Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.	Samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytettävän lopinaviirin/ritonaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirentsi	Huomattava lopinaviirialtistuksen pienentyminen, mistä johtuen lopinaviirin/ritonaviirin annostusta oli muutettava. Yhdessä efavirentsin ja kahden NRTI-lääkkeen kanssa käytettynä kaksi kertaa päivässä käytettävällä 533/133 mg:n lopinaviirilla/ritonaviirilla (pehmeät kapselit) saavutettiin samanlaisia tuloksia plasman lopinaviiripitoisuuksissa kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä (historiatiedot).	
Lopinaviiri/ritonaviiritabletit/efavirentsi (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30–40 % Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä. Lopinaviirin/ritonaviirin annostusta on säädettävä, kun sitä annetaan efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja proteaasinestäjän kanssa, katso alta kohta "ritonaviiri".	
Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonaviiri: AUC aamulla: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) AUC illalla: ↔ C _{max} aamulla: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C _{max} illalla: ↔ C _{min} aamulla: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) C _{min} illalla: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50) Efavirentsi: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen) Käytettäessä efavirentsiä yhdessä ritonaviirin kanssa 500 mg:n tai 600 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (potilailla esiintyi esim. huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen nousua). Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.	Ritonaviirin (600 mg:n annoksina) ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistettä käytetään samanaikaisesti pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, tulee efavirentsin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista johtuen ottaa huomioon.
Ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja proteaasinestäjän kanssa, katso yltä kohta "ritonaviiri".	Samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytettävän sakinaviirin/ritonaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi.
Sakinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiilia käytettiin yhdessä ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin kanssa.	Sakinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Sakinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasinestäjänä yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
CCR5-antagonisti		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	Katso maravitokia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.
Maraviroki/tenofoviiridisoproksiili (300 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiripitoisuuksia ei mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	
Maraviroki/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Integraasientsyymiestäjä		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg:n kerta-annos/-)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktio)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja raltegraviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Raltegraviiri/tenofoviiridisoproksiili (400 mg b.i.d./-)	Raltegraviiri: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (yhteisvaikutusmekanismi tuntematon) Tenofoviiri: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegraviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
NRTI- ja NNRTI-lääkkeet		
NRTI-lääkkeet/efavirentsi	Efavirentsilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden NRTI-lääkkeiden kuin lamivudiinin, tsidovudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kanssa. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä odoteta esiintyvän, sillä NRTI-lääkkeet metaboloituvat eri reittiä kuin efavirentsi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä tai samoista poistumisreiteistä.	Lamivudiini ja emtrisitabiini (efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen osa) ovat samankaltaisia, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen käyttö ei osoittautunut hyödylliseksi tehon ja turvallisuuden kannalta, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosiiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin samanaikainen anto sai aikaan didanosiiinin systeemisen altistuksen lisääntymisen 40 –60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoissa tapauksissa on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohapposidoosia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin 400 mg:n vuorokausiannoksen käyttö samanaikaisesti on yhdistetty CD4-soluarvojen merkittävään pienenemiseen. Syynä voi olla solunsisäinen yhteisvaikutus, joka suurentaa fosforyloituneen (aktiivisen) didanosiiinin määrää. Pienennetty 250 mg:n annos didanosiiinia yhdessä tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa on johtanut ilmoituksiin hoidon virologisen onnistumisprosentin kasvusta useita tutkittuja yhdistelmiä käytettäessä.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Didanosiiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Didanosiiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<p>Lääkevalmiste terapia-alueittain</p>	<p>Vaikutus lääkepitoisuuksiin</p> <p>AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla</p> <p>(mekanismi)</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)</p>
<p>Hepatiitti C -viruslääkkeet</p>		
<p>Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg q8h / 600 mg q.d.)</p>	<p>Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C_{max}: ↔ 8 % C_{min}: ↓ 44% Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C_{max}: ↔ 11 % (CYP3A-induktio – vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n laskua tai ≤ 25 %:n nousua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.</p>	<p>Plasman bosepreviiripohjapitoisuuksien arvot laskivat, kun bosepreviiria annettiin yhdessä efavirentsin (efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen osa) kanssa. Havaitun bosepreviiripohjapitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 300 mg q.d.)</p>	<p>Ledispaviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 – ↑ 24) Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 – ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 – ↑ 197)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa vahvistaa tenofoviiridisoproksiilifumaraatin käyttöön liitettyjä haittavaikutuksia mukaan lukien munuaisten toiminnan häiriöt. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Sofosbuviiiri/velpatasviiri: (400 mg / 100 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 300 mg q.d.)	Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 – ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 – ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 – ↓ 48) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 – ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 – ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 – ↑ 143)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käytön yhdessä sofosbuviiirin/velpatasviirin kanssa odotetaan laskevan velpatasviirin pitoisuuksia plasmassa. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja sofosbuviiirin/velpatasviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiiri (400 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 300 mg q.d.)	Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 – ↑ 16) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja sofosbuviiiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 – ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 – ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 – ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n laskua tai ≤ 25 %:n nousua arvioidussa keskiarvojen suhteessa. (CYP3A4-induktio)	Simepreviirin samanaikainen käyttö efavirentsin (efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen osa) johti plasman simepreviiripitoisuuksien merkittävään vähentymiseen. Tämä johtui efavirentsin CYP3A4-induktiosta, mikä voi johtaa simepreviirin terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Simepreviirin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Simepreviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän, sillä simepreviiri ja emtrisitabiini poistuvat eri reittiä.	
Simepreviiri/tenofoviiridisoproksiili (150 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Simepreviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n laskua tai ≤ 25 %:n nousua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.	
Antibiootit		
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 – ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-induktio) Efavirentsiä ja klaritromysiiniä saaneista HIV-negatiivisista vapaaehtoisista 46 %:lle kehittyi ihottumaa.	Näiden plasman klaritromysiinipitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta. Vaihtoehtoja klaritromysiinille (esim. atsitromysiini) voidaan harkita. Muiden makrolidiantibioottien (esim. erytromysiinin) käyttöä yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa ei ole tutkittu.
Klaritromysiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitaisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Klaritromysiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee nostaa 50 %, jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmiste on käytössä samaan aikaan. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista tulee harkita tapauksissa, joissa rifabutiinia annetaan 2 tai 3 kertaa viikossa yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa. Annosmuutoksen kliinisiä vaikutuksia ei ole arvioitu riittävästi. Yksilöllinen sietokyky ja virologinen vaste tulee ottaa huomioon annosmuutosten yhteydessä (ks. kohta 5.2).
Rifabutiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifabutiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa potilailla, jotka painavat 50 kg tai enemmän, voidaan suurentamalla efavirentsiannosta 200 mg/vrk (yhteensä 800 mg/vrk) saavuttaa samanlainen altistus kuin 600 mg/vrk efavirentsiannoksilla ilman rifampisiinia. Annosmuutoksen kliinisiä vaikutuksia ei ole arvioitu riittävästi. Yksilöllinen sietokyky ja virologinen vaste tulee ottaa huomioon annosmuutosten yhteydessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiinin annosmuutosta ei suositella, kun sitä käytetään efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa.
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Rifampisiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 – ↓ 58) (Itrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-itrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 – ↓ 60) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Itrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa, kun sitä käytetään yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa, joten vaihtoehdoisen sienilääkkeen käyttöä tulee harkita.
Itrakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Itrakonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/efavirentsi (– / 400 mg q.d.)	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G-induktio)	Posakonatsolin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole riskejä suurempi.
Posakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (Oksidatiivisen metabolian kilpaileva estyminen) Tavanomaisten efavirentsi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.
Vorikonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Malerialäkkeet		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi neljän tabletin annosta kutakin 3 vuorokauden aikana / 600 mg q.d.)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiinin tai lumefantriinin laskeneet pitoisuudet voivat johtaa malerialäkkeen tehon heikkenemiseen, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja artemeetteri-/lumefantriinitablettien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
Artemeetteri/lumefantriini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Artemeetteri/lumefantriini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos / 600 mg q.d.)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 – ↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakonin/proguaniilin samanaikaista käyttöä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa tulee välttää.
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 – ↓ 44) Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 – ↓ 53) (Karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio; efavirentsipitoisuuksien lasku: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Suurempina annoksia annetun efavirentsin tai karbamatsepiinin samanaikaisen käytön ei ole tutkittu.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja karbamatsepiinin samanaikaisesta käytöstä ei voida antaa annossuosituksia. Jonkin toisen epilepsialäkkeen käyttöä tulee harkita. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Karbamatsepiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Karbamatsepiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenotyiini, fenobarbitaali ja muut epilepsialäkkeet, jotka ovat CYP-isotsyymien substraatteja	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa. Efavirentsi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP-isotsyymien substraatteja hyödyntävien epilepsialäkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta annetaan yhdessä CYP-isotsyymien substraatteja hyödyntävien epilepsialäkkeiden kanssa, tulee epilepsialäkkeiden pitoisuutta potilaan elimistössä seurata säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ei kliinisesti merkitsevää vaikutusta efavirentsin farmakokinetiikkaan. Ei kliinisesti merkitsevää vaikutusta valproiinihapon farmakokinetiikkaan rajallisten tietojen perusteella.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja valproiinihappoa voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta. Potilaita tulee tarkkailla kouristuskohtausten varalta.
Valproiinihappo/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Valproiinihappo/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusväli, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä vigabatriini ja gabapentiini poistuvat muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metabolisista entsyymeistä ja poistumisväylistä kuin efavirentsi.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja vigabatriinia tai gabapentiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Vigabatriini/emtrisitabiini Gabapentiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/tenofoviiridisoproksiili Gabapentiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Varfariinin tai asenokumarolin pitoisuudet plasmassa voivat mahdollisesti suurentua tai pienentyä efavirentsin vaikutuksesta.	Varfariinin tai asenokumarolin annosmuutos voi olla tarpeen, kun sitä käytetään samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Setraliini/efavirentsi (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Setraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 – ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytettynä setraliiniannoksen suurentamisen tulee perustua kliiniseen vasteeseen.
Setraliini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Setraliini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroksetiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja paroksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Paroksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metabolinen profiili on samanlainen kuin paroksetiinin (molempien CYP2D6-estovaikutus on voimakas), joten myös fluoksetiinin kohdalla yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti ole.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja fluoksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Fluoksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (vähitellen vapautuva) / 600 mg q.d.]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6-induktio)	Bupropionin annostuksen suurentamisen tulee perustua kliiniseen vasteeseen, mutta bupropionin suurinta suositusannosta ei tule ylittää. Efavirentsin annosmuutos ei ole tarpeen.
Bupropioni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Bupropioni/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
SYDÄN- JA VERISUONITÄILÄÄKKEET		
Kalsiuminestäjät		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 – ↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 – ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 – ↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 – ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien nousua ei pidetä kliinisesti merkittävänä.	Yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytetyn diltiatseemin annosmuutoksien tulee perustua kliiniseen vasteeseen (katso diltiatseemin valmisteyhteenveto).
Diltiatseemi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Diltiatseemi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa. Kun efavirentsiä käytetään yhdessä CYP3A4-entsyymien substraatteja hyödyntävän kalsiuminestäjän kanssa, voivat kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa pienentyä.	Yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytettyjen kalsiuminestäjien annosmuutoksien tulee perustua kliiniseen vasteeseen (katso kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
RASVA-ARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 – ↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 – ↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 – ↓ 51) Aktiiviset HMG CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 – ↓ 26)	Kolesterolitasoja tulee seurata säännöllisesti. Atorvastatiinin annostusta on mahdollisesti säädettävä, kun sitä käytetään yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa (katso atorvastatiinin valmisteyhteenveto).
Atorvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atorvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 – ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 – ↑ 12)	Kolesterolitasoja tulee seurata säännöllisesti. Pravastatiinin annostusta on mahdollisesti säädettävä, kun sitä käytetään yhdessä
Pravastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa (katso pravastatiinin valmisteyhteenveto).

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 – ↓ 58) Aktiiviset HMG CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirentsin AUC- tai C _{max} -arvoihin.	Kolesterolitasoja tulee seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annostusta on mahdollisesti säädettävä, kun sitä käytetään yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa (katso simvastatiinin valmisteyhteenvedo).
Simvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/Efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini poistuu pääosin muuttumattomassa muodossa ulosteen mukana, joten yhteisvaikutukset efavirentsin kanssa ovat epätodennäköisiä.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja rosuvastatiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Rosuvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Suun kautta otettavat: Etinyyliestradioli+norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg + 0,25 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90) (Metabolian induointi) Efavirentsi: ei kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili (- / 300 mg q.d.)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pistoksena annettu: Depomedroksiprogesteroniasetaatti (DMPA)/efavirentsi (150 mg IM kerta-annos DMPA:ta)	Kolme kuukautta kestäneessä yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja MPA:n farmakokineettisissä parametreissä, kun verrattiin efavirentsiä sisältävää retroviruslääkitystä saaneita potilaita ja potilaita, jotka eivät saaneet retroviruslääkitystä. Muut tutkijat ovat saaneet samansuuntaisia tuloksia, vaikka plasman MPA-pitoisuuksissa ilmeni enemmän hajontaa toisessa tutkimuksessa. Kummassakin tutkimuksessa plasman progesteronipitoisuus pysyi alhaisena efavirentsiä ja DMPA:ta saavilla potilailla ovulaation supressiosta johtuen.	Saatavissa olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
DMPA/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
DMPA/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Implantaatin käyttö: Etonogestreeli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Etonogestreelin vaikutuksen voidaan odottaa heikentyvän (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen etonogestreeliehkäisyn pettämisestä on satunnaisesti raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet efavirentsiä.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etonogestreeli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Etonogestreeli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET		
CYP3A4:n välityksellä metabolisoituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressantin altistuksen voidaan odottaa heikentyvän ↓ (CYP3A4-induktio). Immunosuppressanttien ei odoteta vaikuttavan efavirentsi-altistukseen.	Immunosuppressanttien annosmuutoksia saatetaan tarvita. Immunosuppressanttipitoisuuksia on suositeltavaa seurata tarkasti ainakin kahden viikon ajan (kunnes vakaat pitoisuudet on saavutettu), kun
Takrolimuusi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (0,1 mg q.d./kg q.d./ (200 mg / 300 mg q.d.)	Takrolimuusi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviiridisoproksiili: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö aloitetaan tai lopetetaan.
OPIOIDIT		
Metadoni/efavirentsi (35–100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisilla suonensisäisten huumeiden käyttäjillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö johti plasman metadonipitoisuuksien pienenemiseen ja opiaattiriippuvuusoireiden ilmenemiseen. Metadoniannosta nostettiin keskimäärin 22 %, jotta vieroitusoireita saatiin lievennettyä.	Samanaikaista käyttöä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa tulee välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili (40–110 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Metadoni: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Buprenorfiinialtistuksen pienenemisestä huolimatta yhdelläkään potilaalla ei havaittu merkkejä vieroitusoireista. Buprenorfiinin annosmuutos voi olla tarpeen, kun sitä käytetään samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa.
Buprenorfiini/naloksoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

¹ Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

Efavirentsi: Seitsemän retrospektiivistä raporttia löydöksistä on ollut yhtäpitäviä hermostoputken poikkeavuuden kanssa, mukaan lukien meningomyelosee. Kaikissa näissä tapauksissa äidit altistuivat efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (pois lukien

efavirensia kiinteänä kombinaationa sisältävät tablettivalmisteet). Lisäksi kiinteänä kombinaationa efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoprosiilia sisältävillä tableteilla on raportoitu kaksi tapausta (yksi prospektiivinen ja yksi retrospektiivinen), joihin liittyi hermostoputken poikkeavuuden kanssa yhtäpitäviä tapahtumia. Näiden tapausten syy-yhteyttä efavirensin käyttöön ei ole osoitettu, ja niiden syytekijä on tuntematon. Koska hermostoputken poikkeavuus syntyy sikiönkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (jolloin hermostoputki sulkeutuu), tämä mahdollinen riski koskisi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana efavirensille altistuneita naisia.

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

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

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiilihoitoa.

Imetys

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tästä syystä efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoprosiilivalmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana.

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

Hedelmällisyys

Tietoja efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoprosiilivalmisteen vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että efavirensilla, emtrisitabiinilla tai tenofoviiridisoprosiililla olisi haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Harvoin on myös raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luun poikkeavuuksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toimintaa on suositeltavaa seurata efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

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

Efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen antaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirentsi-altistusta ja lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Haittavaikutustaulukko

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

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

Yleinen:	–	- ruokahaluttomuus.
Melko harvinainen:	–	- suun kuivuminen
	–	- puheen sekavuus
	–	- ruokahalun voimistuminen
	–	- libidon heikkeneminen
	–	- lihaskipu.

Taulukko 2: Efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmisteeseen käyttöön liitetyt haittavaikutukset luetteluna efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) mukaan, josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat.

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili			
	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudosjärjestelmän häiriöt:</i>			
Yleinen		neutropenia	
Melko harvinainen		anemia ¹	
<i>Immuunijärjestelmän häiriöt:</i>			
Yleinen		allergiset reaktiot	
Melko harvinainen	yliherkkyys		
<i>Aineenvaihduntaan ja ravitsemukseen liittyvät häiriöt:</i>			
Hyvin yleinen			hypofosfatemia ²
Yleinen	hypertriglyseridemia ³	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinainen	hyperkolesterolemia ³		hypokalemia ²
Harvinainen			maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>			
Yleinen	Masennus (vaikeaa 1,6 %:lla) ³ , ahdistuneisuus ³ , poikkeavat unet ³ , unettomuus ³	poikkeavat unet, unettomuus	
Melko harvinainen	itsemurhayritykset ³ , itsemurha-ajatukset ³ , psykoosi ³ , mania ³ , vainoharhat ³ , aistiharhat ³ , euforia ³ , tunne-elämän epävakaus ³ , sekavuustilat ³ , aggressio ³ , katatonia ³		
Harvinainen	itsemurhat ^{3,4} , harhaluulot ^{3,4} , neuroosi ^{3,4}		
<i>Hermostolliset häiriöt:</i>			
Hyvin yleinen		päänsärky	heitehuimaus
Yleinen	Pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt ³ , unisuus (2,0 %) ³ , päänsärky (5,7%) ³ , tarkkaavuushäiriöt (3,6 %) ³ , heitehuimaus (8,5 %) ³	heitehuimaus	päänsärky
Melko harvinainen	kouristukset ³ , amnesia ³ , ajattelun poikkeavuudet ³ , ataksia ³ , koordinaatiohäiriöt ³ , agitaatio ³ , vapina		
<i>Silmät:</i>			
Melko harvinainen	näön sumentuminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>			
Melko harvinainen	tinnitus, kierto huimaus		

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili			
	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Verisuoniston häiriöt:</i>			
Melko harvinainen	punastelu		
<i>Ruoansulatuselimistön häiriöt:</i>			
Hyvin yleinen		ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleinen	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	amylaasiarvojen kasvu (mukaan lukien myös haiman amylaasiarvot), seerumin lipaasiarvojen kasvu, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinainen	pankreatiitti		pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi:</i>			
Yleinen	kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT), kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT), kohonnut gammaglutamyyliaminiotransferaasiarvo (GGT)	seerumin ASAT-arvon kohoaminen ja/tai seerumin ALAT-arvon kohoaminen, hyperbilirubinemia	transaminaasiarvojen kohoaminen
Melko harvinainen	akuutti hepatiitti		
Harvinainen	maksan vajaatoiminta ^{3,4}		maksan steatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>			
Hyvin yleinen	ihottuma (keskivaikea–vaikea, 11,6 %, kaikki vaikeusasteet, 18 %) ³		ihottuma
Yleinen	kutina	vesirakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) ¹	
Melko harvinainen	Stevens-Johnsonin syndrooma, erythema multiforme ³ , vaikea ihottuma (< 1 %)	angioedeema ⁴	
Harvinainen	allerginen valoihottuma		angioedeema

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili			
	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>			
Hyvin yleinen		kohonneet kreatiinikinaasiarvot	
Melko harvinainen			rabdomyolyysi ² , lihasheikkous ²
Harvinainen			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{2,4} , myopatia ²
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>			
Melko harvinainen			kreatiniiniarvojen kohoaminen, proteinuria, proksimaalisten munuaistubulusten vauriot mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinainen			munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti munuaistubulusten nekroosi, munuaistulehdus (mm. akuutti interstitaalinen nefriitti) ⁴ , munuaisperäinen diabetes insipidus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>			
Melko harvinainen	gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>			
Hyvin yleinen			heikkous
Yleinen	väsymys	kipu, heikkous	

- ¹ Pediatriassa potilailla, joille annettiin emtrisitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmентаatiota).
- ² Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisten munuaistubulusten vaurioiden seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin kyseisen sairauden puuttuessa.
- ³ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.
- ⁴ Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa joko efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui kliinisissä tutkimuksissa efavirentsillä hoidettujen potilaiden kokonaismäärälle (n = 3 969) ja emtrisitabiinille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviiridisoproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma: Efavirentsillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa kyseessä oli yleensä lievä tai keskivaikea makulopapulaarinen ihottuma, joka kehittyi kahden viikon kuluessa efavirentsihoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma lievenyi kuukauden kuluessa, kun efavirentsihoitoa jatkettiin. Efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoito voidaan aloittaa uudelleen, vaikka potilas olisikin keskeyttänyt hoidon ihottuman vuoksi. Asianmukaisten antihistamiinien ja/tai

kortikosteroidien käyttö on suositeltavaa, kun efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoito aloitetaan uudelleen.

Psykyen oireet: Taulukon 2 efavirensisarakeessa mainittujen vakavien psykyen haittavaikutusten riski vaikuttaa olevan suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyykkisiä häiriöitä.

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

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

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

Yhteisvaikutukset didanosiinin kanssa: Efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden ja didanosiinin samanaikainen annostelu ei ole suositeltavaa, koska se saa aikaan didanosiinin systeemisen altistuksen lisääntymisen 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiniiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoissa tapauksissa on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohapposidoosia.

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Muut erityisryhmät

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: Tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, joten munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on HIV-infektion lisäksi myös HBV- tai HCV-infektio: Tutkimuksessa GS-01-934 vain rajallisella määrällä potilaita oli lisäksi HBV-infektio (n = 13) tai HCV-infektio (n = 26). Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin hättäväikutusprofiili oli samankaltainen niillä potilailla, joilla oli HIV-infektion lisäksi myös HBV- tai HCV-infektio, kuin niillä, joilla oli HIV-infektio ilman koinfektiota. Kuten tässä potilaspopulaatiossa voidaan odottaa, ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen oli yleisempää kuin HIV-positiivisilla potilailla yleensä.

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

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, jonka tiedot löytyvät [liitteestä V](#).

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Efavirensi on HIV-1-viruksen ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Efavirensi estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymiä ei-kilpailevasti. Se ei estä merkitsevästi HIV-2:n

käänteiskopioijaentsyymiä eikä solujen DNA-polymeraaseja (α , β , γ tai δ). Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

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

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

Sydämen elektrofysiologia

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

Antiviraalinen teho *in vitro*

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

Lääkeyhdistelmätutkimuksissa, joissa arvioitiin efavirentsin ja emtrisitabiinin, efavirentsin ja tenofoviirin sekä emtrisitabiinin ja tenofoviirin antiviraalista tehoa *in vitro*, todettiin additiivisista synergistisiin vaihtelevia vaikutuksia.

Resistenssi

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

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

Emtrisitabiini- tai tenofoviiri-resistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV1-positiivisilla potilailla käänteiskopioijaentsyymien M184V- tai M184I-substituution seurauksena (emtrisitabiini) tai K65R-

substituution yhteydessä (tenofoviiridisoproksiili). Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviiridisoproksiilille ja tsidovudiinille. Myös abakaviiri ja didanosiiini voivat aikaansaada K65R-mutaation valikoitumisen, ja sen seurauksena viruksen herkkyys näille lääkkeille ja myös lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviiridisoproksiilille vähenee. Tenofoviiridisoproksiilia ei pidä antaa potilaille, joiden HIV-1-viruksessa on K65R-mutaatio. Sekä K65R-mutaatio että M184V/I-mutaatio ovat herkkiä efavirentsille. Lisäksi K70E-substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviiridisoproksiililla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyyden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviiridisoproksiilille.

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

Resistenssi in vivo (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä): 144 viikon ajan jatkuneessa avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) potilailla, joilla ei ollut aiemmin ollut retroviruslääkitystä, käytettiin efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia erillisinä valmisteina (tai efavirentsiä ja emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta viikoilla 96–144). Plasman HIV-1-isolaattien genotyyppien analyysit tehtiin kaikille potilaille, joiden HIV RNA -arvoksi vahvistettiin > 400 kopiota/ml viikolla 144 tai jotka keskeyttivät tutkimuslääkityksen ennenaikaisesti (ks. kohta *Kliiniset kokemukset*). Tilanne viikolla 144:

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

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

	Efavirentsi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiili (N = 244)		Efavirentsi + lamivudiini/tsidovudiini (N = 243)	
Resistenssianalyysi viikolla 144		19		31
Hoidonaikaiset genotyytit	19	(100 %)	29	(100 %)
Efavirentsiresistenssi ¹	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:t ²	0		2	(7 %)

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

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

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

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

Lisätietoa vaikuttavien aineiden *in vivo* -resistenssistä näiden lääkkeiden kanssa löytyy lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Kliininen teho ja turvallisuus

144 viikkoa kestäneessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-positiivisille potilaille, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu retroviruslääkkeillä, annettiin joko efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia kerran vuorokaudessa tai lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta kahdesti vuorokaudessa ja efavirensia kerran vuorokaudessa (ks. kyseisen lääkkeen valmisteyhteenvedo). Potilaille, jotka olivat mukana 144 viikkoa kestäneen GS-01-934-tutkimuksen loppuun asti kummassa tahansa hoitoryhmässä, tarjottiin mahdollisuutta osallistua tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, jossa efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilia otettiin tyhjään mahaan. Tietoja on saatu 286 potilaasta, jotka vaihtoivat efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoitoon: heistä 160 oli aiemmin saanut efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ja 126 oli aiemmin saanut lamivudiinia/tsidovudiinia ja efavirensia. Alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta virologinen vaste säilyi suurella osalla potilaista, jotka saivat efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Efavirensi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoitoon kestänyt 96 viikkoa plasman HIV-1 RNA -arvo oli 82 %:lla potilaista edelleen < 50 kopiota/ml ja 85 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml (intention to treat -analyysi (ITT), ei tietoja = hoito epäonnistui).

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

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

	Hoitoryhmä		
Päätetapahtuma	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (N = 203) n/N (%)	Jatkoi aiempaa hoitoa (N = 97) n/N (%)	Efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoiton ja alkuperäisen hoidon ero (95 % CI)
Potilaat, joilla HIV-1 RNA-arvot < 50 kopiota/ml			
PVV (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % – 25,6 %)
M = Poissuljettu	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % – 6,7 %)
M = Epäonnistuminen	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % – 9,3 %)
Modifioitu LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 (-8,3 % – 2,7 %)
Potilaat, joilla HIV-1 RNA-arvot < 200 kopiota/ml			
PVV (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % – 2,2 %)
M = Poissuljettu	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % – 4,2 %)
M = Epäonnistuminen	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % – 7,9 %)

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

M: Puuttuu

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

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

Samantyyppinen suuntaus havaittiin retrospektiivisen kohorttitutkimuksen alaryhmän analyysissä, jossa oli mukana aiemmin hoitoa saaneita potilaita, joiden lähtötilan HIV-1 RNA -arvo oli < 75 kopiota/ml (tiedot kerätty 20 kuukauden aikana, ks. taulukko 5).

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

Edeltävä hoito efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin vaikuttavilla aineilla (N = 299)	Aiempi NNRTI- pohjainen hoito (N = 104)	Aiempi proteasainestäjiin pohjautuva hoito (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 %]

Tällä hetkellä ei ole kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käytöstä potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempia hoitoja tai jotka ovat saaneet lukuisia aiempia hoitoja. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidosta ei ole saatu kliinistä kokemusta potilaista, joiden ensisijainen retroviruslääkitys on johtanut hoidon virologiseen epäonnistumiseen, eikä potilaista, jotka käyttävät samanaikaisesti muita retroviruslääkkeitä.

Potilaat, joilla on sekä HIV että HBV

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa tutkittiin antamalla näitä lääkkeitä eri lääkemuotoina erikseen HIV-positiivisille potilaille. Tutkimuksessa GS-US-177-0105 (ks. taulukko 6) arvioitiin yhden kalvopäällysteisen efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilitabletin bioekvivalenssia verrattuna yhden 600 mg:n kalvopäällysteisen efavirentsitabletin, yhden 200 mg:n kovan emtrisitabiinikapselin ja yhden 245 mg:n kalvopäällysteisen tenofoviiridisoproksiilitabletin (vastaa 300 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia) yhdistelmään. Terveet tutkimushenkilöt ottivat tutkimuksessa yhden kerta-annoksen lääkettä tyhjään mahaan.

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

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

Testattava valmiste: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjään mahaan.

Viitevalmiste: yksi 600 mg:n efavirentsitabletti, yksi 200 mg:n emtrisitabiinikapseli ja yksi 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilitabletti kerta-annoksena tyhjään mahaan otettuna.

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

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

Imeytyminen

HIV-positiivisilla potilailla efavirentsin huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 5 tunnissa ja vakaan tilan pitoisuudet 6–7 päivässä. Efavirentsia 600 mg kerran vuorokaudessa saaneilla 35 potilaalla vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) oli 12,9 ± 3.7 µM (29 %) [keskiarvo ± keskihajonta (SD) (vaihteluvälikerroin (% CV))], vakaan tilan C_{min} oli 5,6 ± 3.2 µM (57 %) ja AUC oli 184 ± 73 µM·h (40 %).

Emtrisitabiini imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annostelusta. Kahdellakymmenellä HIV-positiivisella toistuvia emtrisitabiiniannoksia suun kautta saaneella potilaalla C_{max} oli 1,8 ± 0.7 µg/ml (keskiarvo ± SD) (39 % CV), vakaan tilan C_{min} oli 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) ja AUC oli 10,0 ± 3,1 µg·h/ml (31 %) annosvälin ollessa 24 tuntia.

Kun HIV-1-positiivisille potilaille annettiin suun kautta yksi 245 mg:n kerta-annos tenofoviiridisoproksiilia tyhjään mahaan, tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin tunnin kuluessa ja C_{max}-arvot ja AUC-arvot (keskiarvo ± SD) (% CV) olivat 296 ± 90 ng/ml (30 %) ja 2 287 ± 685 ng·h/ml (30 %). Tenofoviiridisoproksiilista saatavan tenofoviirin oraalinen hyötyosuus oli noin 25 %, kun lääke otettiin tyhjään mahaan.

Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili tulisi ottaa mieluiten tyhjään mahaan, sillä ruoka saattaa suurentaa efavirentsi-altistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintymistiheyttä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili otetaan tyhjään mahaan, tenofoviirialtistus (AUC) on noin 30 % pienempi kuin siinä tapauksessa, että pelkkä tenofoviiridisoproksiili otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.1).

Jakautuminen

Efavirentsi sitoutuu suuressa määrin (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Emtrisitabiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* < 4-prosenttisesti ja pitoisuuksista riippumatta alueella 0,02–200 µg/ml. Laskimoon annetun emtrisitabiinin jakautumistilavuus oli noin 1,4 l/kg. Suun kautta annettu emtrisitabiini jakautuu laajalti koko elimistöön. Plasman ja veren pitoisuuksien suhdeluku oli keskimäärin noin 1,0 ja siemennesteen ja plasman pitoisuuksien suhdeluku noin 4,0.

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

Eliminaatio

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

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

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

Ikä

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

Sukupuoli

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

Etninen alkuperä

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteena annetun efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

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

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

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

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

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosväliä on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta tulee antaa varoen potilaille, joiden maksatoiminta on lievästi heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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

Tenofoviiridisoproksiilia annettiin yksi 300 mg:n kerta-annos HIV-negatiivisille potilaille, jotka sairastivat eriasteista maksan vajaatoimintaa (CPT-luokituksen mukaan). Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan vajaatoimintapotilailla, mikä viittaa siihen, ettei näiden potilaiden tenofoviiridisoproksiiliannosta tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirentsi: Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset efavirentsista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa biliaarista hyperplasiaa todettiin makakiapinoilla, jotka saivat efavirentsiä ≥ 1 vuoden ajan annoksena, jolla saavutettiin keskimäärin noin kaksinkertaiset AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-

arvoihin verrattuna. Biliaarinen hyperplasia väheni, kun lääkkeenanto lopetettiin. Rotilla on todettu biliaarista fibroosia. Joillakin apinoilla todettiin lyhytkestoisia kouristuksia, kun niille annettiin efavirensia ≥ 1 vuoden ajan annoksina, jotka saivat aikaan 4–13-kertaiset plasman AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna.

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumdisulfiitti
Laktoosimonohydraatti
Rautaoksidi, punainen (E172)

Kalvopäällyste

Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)
Makrogoli
Poly(vinyylialkoholi)
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Käytä 30 päivän sisällä avaamisesta.

6.4 Säilytystä koskevat erityisolosuhteet

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE- purkki, jossa polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki ja alumiininen tiivistekansi sekä kuivausainepakkaus, jossa lukee ” EI SYÖTÄVÄKSI”.

Pakkauskoko: 30 tablettia
Monipakkauksen koko: 90 tablettia (kolme 30 tabletin pakkausta)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

LIITE II

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

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

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (katso Liite I: Valmisteyhteenvedo, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

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

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

LIITE III
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAKKAUS JA TARRA (PURKKI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg
tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumdisulfiittia ja laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

[Vain ulkopakkauksessa]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Käytä avattu pakkaus 30 päivän sisällä.

<vain pahvipakkaus>
Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs,
69 800 Saint-Priest,
Ranska

[Vain ulkopakkauksessa]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPURKKIPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA (SINISEN LAATIKON KANSSA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi: natriumdisulfiittia ja laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 90 (kolme 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Käytä avattu pakkaus 30 päivän sisällä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs,
69 800 Saint-Priest,
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1222/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KAKSOISPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA (ILMAN SINISTÄ LAATIKKOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi: natriumdisulfittia ja laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Käytä avattu pakkaus 30 päivän sisällä.

Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mylan S.A.S.
117 Allée Des Parcs,
69 800 Saint-Priest,
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1222/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

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

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

- Efavirentsi on ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI)
- Emtrisitabiini on nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI)
- Tenofoviiridisoproksiili on nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI)

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on ihmisen immuunikatovirusinfektion eli HIV-infektion hoitoon vähintään 18 vuoden ikäisillä aikuisilla, joita on aiemmin hoidettu muilla retroviruslääkkeillä ja joiden HIV1-infektio on pysynyt hallinnassa vähintään kolmen kuukauden ajan. Hoitoa ei tule käyttää, jos aikaisempi HIV-lääkitys on johtanut hoidon epäonnistumiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylania

Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylania:

- **jos olet allerginen** efavirentsille, emtrisitabiinille, tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus.**
- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten poikkeava sähköinen signaali, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi ja joka suurentaa huomattavasti sydämen vaikeiden rytmihäiriöiden (kääntyvien kärkien takykardian) riskiä**

- jos joku perheenjäsenesi (vanhempasi, isovanhempasi, veljesi tai sisaresi) on kuollut äkillisesti sydänvaivan vuoksi tai hänellä on todettu synnynnäinen sydänvika
- jos lääkäri on kertonut sinulle, että veresi elektrolyyttiarvot, kuten kalium- tai magnesiumarvot, ovat suuria tai pieniä
- **jos käytät parhaillaan** jotakin seuraavista lääkkeistä (ks. myös kohta Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan):
 - **astemitsoli tai terfenadiini** (heinänuha- ja allergialääkkeitä)
 - **bepriidiili** (sydänlääke)
 - **sisapridi** (näistästyslääke)
 - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
 - **midatsolaami tai triatsolaami** (uni- tai nukahtamislääkkeitä)
 - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (tiettyjen psyyken sairauksien hoitoon)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - **vorikonatsoli** (sieni-infektioiden hoitoon)
 - **flekainidi, metoprololi** (käytetään epäsäännöllisen sydämensykkeen hoitoon)
 - **tietty antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
 - **triatsolisienilääkkeet**
 - **tietty malarialääkkeet**
 - **metadoni** (käytetään opiaattiriippuvuuden hoitoon).

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

- Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan voi vaikuttaa munuaisten toimintaan. Ennen hoidon aloittamista lääkäri saattaa lähettää sinut verikokeisiin munuaistoiminnan arvioimiseksi. Hän saattaa myös määrätä sinulle verikokeita hoidon aikana munuaistoiminnan seuraamiseksi.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta ei yleensä käytetä muiden munuaisia mahdollisesti vaurioittavien lääkkeiden kanssa (ks. *Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Jos tämä on kuitenkin välttämätöntä, lääkäri seuraa munuaistoimintaasi kerran viikossa.

- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten poikkeava sähköinen signaali, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**
- **jos sinulla on aiemmin ollut psyyken sairauksia**, kuten masennusta tai olet ollut alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjä. Kerro lääkärille välittömästi, jos tunnet olosi masentuneeksi tai sinulla on itsemurha-ajatuksia tai epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
- **jos sinulla on aiemmin esiintynyt kouristuksia (epileptiakohtauksia)** tai käytät epilepsialääkitystä kuten karbamatsiipina, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin on ehkä tarkistettava epilepsialääkkeen pitoisuudet veressäsi siltä varalta, että Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vaikuttaa niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialääkettä.
- **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi krooninen aktiivinen hepatiitti.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksasairauksien riski on suurempi, jos retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saavalla potilaalla on maksasairaus kuten krooninen B- tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi tai saattaa vaihtaa lääkkeesi toiseen. **Jos sinulla on vaikea maksasairaus, älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta** (ks. edellä kohdassa 2, *Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylania*).

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

- Riippumatta siitä, onko sinulla ollut maksasairaus, lääkäri harkitsee säännöllisiä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi.
- **jos olet yli 65-vuotias.** Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoa ei ole tutkittu riittävässä määrin. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle määrätään Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoitoa, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- **Tarkkaile seuraavia merkkejä aloittaessasi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käytön:**
 - **merkkejä huimauksesta nukkumisvaikeuksista, uneliaisuudesta, keskittymisvaikeuksista tai poikkeavista unista.** Nämä haittavaikutukset voivat alkaa hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja häviävät yleensä 2–4 hoitoviikon jälkeen.
 - **Mitä tahansa merkkejä ihottumasta.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan voi aiheuttaa ihottumaa. Jos huomaat merkkejä vaikeasta ihottumasta, johon liittyy

rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin. Jos sinulla oli ihottumaa jonkin muun NNRTI- lääkityksen aikana, ihottuman riski voi olla kohdallasi tavallista suurempi myös Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon aikana.

- **joitain merkkejä tulehduksista tai infektioista.** Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aiemmin esiintynyt opportunistisia infektioita, voi kehittyä tulehduksen merkkejä ja oireita aiemmista infektioista johtuen pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita olet saattanut sairastaa ilman selviä oireita. Jos huomaat mitään infektion merkkejä, kerro niistä heti lääkärille.

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

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

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta ei tule ottaa yhdessä tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa. Nämä lääkkeet on lueteltu kohdassa *Älä käytä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta* kohdan 2 alussa. Jotkin yleiset lääkkeet ja tietyt rohdosvalmisteet (kuten mäkikuisma) voivat aiheuttaa vakavia yhteisvaikutuksia.

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

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

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

- aminoglykosidit, vankomysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- foskarneetti, gansikloviiri, sidofoviiri (virusinfektioiden hoitoon)

- amfoterisiini B, pentamidiini (sieni-infektioiden hoitoon)
- interleukiini-2 (syöpälääke)
- ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua).

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

- **Didanosinia sisältävät lääkkeet (HIV-infektion hoitoon):** Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käytetään didanosinia sisältävien muiden viruslääkkeiden kanssa, veren didanosiinipitoisuudet saattavat suurentua ja CD4-soluarvot pienentyä. Haimatulehdusta ja maitohappoasidoosia (veren liiallista maitohappopitoisuutta), jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on ilmoitettu harvinaisina tapauksina potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä tenofoviirisoprosiilia että didanosinia sisältäviä lääkkeitä. Lääkäri harkitsee huolellisesti, voidaanko sinua hoitaa tenofoviiria ja didanosinia sisältävillä lääkkeillä.
- **Muut HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** seuraavat proteaasineestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri tai ritonaviirilla tehostettu atansanaviiri tai sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin vaihtoehdoisen lääkkeen käyttöä tai proteaasineestäjien annoksen muuttamista. Kerro lääkärille myös, jos käytät maravirokia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää statiinien pitoisuuksia veressä. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannosten muuttamista.
- **Kouristusten/kohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää epilepsialääkkeen pitoisuuksia veressä. Karbamatsepiini saattaa pienentää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen sisältämän efavirensin määrää veressä. Lääkärin tulee ehkä määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialäkettä.
- **Bakteeri-infektioiden,** kuten tuberkuloosin ja AIDSiin liittyvien Mycobacterium avium -infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkärin on ehkä harkittava annoksen muuttamista tai jonkin vaihtoehdoisen antibiootin määräämistä. Lääkäri voi lisäksi harkita ylimääräisen efavirensiannoksen antamista HIV-infektiosi hoitoon.
- **Sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (sienilääkkeet):** itrakonatsoli tai posakonatsoli. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää itrakonatsolin tai posakonatsolin pitoisuuksia veressä. Lääkärin on mahdollisesti määrättävä sinulle jotakin muuta sieniläkettä.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:** atovakoni/proguanili tai arteemetteri/lumefantriini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää atovakonin/proguaniliin tai arteemetterin/lumefantriinin pitoisuuksia veressä.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, injektio- tai implantaatio-ehkäisy (esim. Depo-Provera) tai ehkäisyimplantaatti (esim. Implanon):** Käytä lisäksi jotakin luotettavaa

estemenetelmää (ks. kohta *Raskaus ja imetys*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen aineosaa, efavirentsiä, käyttäviä naisia on tullut raskaaksi, vaikka heillä on ollut ehkäisyimplantaatti. Efavirentsihoidon ei kuitenkaan ole varmistettu olevan syy ehkäisyntamukseen.

- **Sertraliini**, masennuslääke, sillä lääkärin tulee ehkä muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Bupropioni**, masennuslääke tai tupakoinnin lopettamisen avuksi tarkoitettu lääke, sillä lääkärin tulee ehkä muuttaa bupropioniannostasi.
- **Diltiatseemi tai samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiuminestäjät)**: lääkärin tulee ehkä muuttaa kalsiuminestäjän annosta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon alussa.
- **Lääkkeet, joita käytetään estämään elinsiirteen hyljintää (ns. immunosuppressiiviset lääkeaineet)**, esimerkiksi siklosporiini, sirolimuusi tai takrolimuusi. Kun aloitat tai lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käyttämisen, lääkäri seuraa tarkasti immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassasi ja saattaa joutua muuttamaan lääkkeen annostusta.
- **Varfariini tai asenokumaroli** (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu-uutteet** (rohdosvalmiste).

Raskaus ja imetys

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

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

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

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

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

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

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää natriumia ja laktoosia

Tämä lääke sisältää 7,5 mg natriumdisulfidia per annos. Aine voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja. Lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli on lähes natriumiton. Yksi tabletti sisältää lisäksi 105,5 mg laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että sinulla on jonkin sokerin intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriisi ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylania käytetään

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

Suosittelun annos on:

Yksi tabletti vuorokaudessa suun kautta. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tulee ottaa tyhjään mahaan (eli tuntia ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen), mielellään nukkumaanmenon yhteydessä. Tällöin tietyistä haittavaikutuksista (esim. huimaus, uneliaisuus) saattaa olla vähemmän vaivaa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan niellään kokonaisuutena veden kera.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta tulee ottaa joka päivä.

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

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

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

Jos unohdat ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylania

On tärkeää, ettet unohda ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta.

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

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

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

Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanin ottamisen

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

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

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin

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

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

Muita mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia

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

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

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

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

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

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

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

Muut mahdolliset vaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

- allergiset reaktiot
- koordinaatio- ja tasapainohäiriöt

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- veren kreatiinipitoisuuden kasvua
- proteiineja virtsassa
- veren kolesterolipitoisuuden kasvua

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

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

- auringonvalon aiheuttama kutiava ihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, joka on lueteltu [liitteessä V](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kirjoita purkin avauspäivämäärä tarraan ja/tai pahvipakkaukseen sille varattuun paikkaan. Käytä 30 päivän sisällä avaamisesta.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat efavirensi, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Yksi kalvopäällysteinen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).
- Tabletin muut aineet ovat kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumdisulfiitti, laktoosimonohydraatti ja punainen rautaoksidi (E172).
- Tämä lääke sisältää natriumdisulfiittia ja laktoosia. Ks. kohta 2.
- Tabletin kalvopäällysteen muut aineet ovat keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), makrogoli, poly(vinyylialkoholi), talkki ja titaanidioksidi (E171).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanin kuvaus ja pakkauksen sisältö

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia. Niiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”M” ja toiselle puolelle ”TME”.

Lääke on saatavilla muovipulloissa, jotka sisältävät ”ÄLÄ SYÖ” -merkityn kuivausaineen. Pakkausvaihtoehdot ovat 30 tablettia sisältävä purkki sekä 90 kalvopäällysteisen tabletin monipakkauksessa, joka koostuu kolmesta 30 tablettia sisältävästä pullosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Ranska

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

Ranska

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Irlanti

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugali

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

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija
BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Iso-Britannia
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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