

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tenofoviiridisoproksiilifosfaattia, joka vastaa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää enintään 10,96 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat noin 20,0 x 10,7 mm

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 merkittävää resistenssiä jollekin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kolmesta vaikuttavasta aineesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon eduista ei ole näyttöä.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin pitäisi aloittaa hoito.

## Annostus

### *Aikuiset*

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

Jos potilas unohtaa ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettinsa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 Zentiva -valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

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

Kun efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmä otetaan tyhjään mahaan, tenofoviirialtistus (AUC) on todennäköisesti noin 30 % pienempi kuin siinä tapauksessa, että pelkkä tenofoviiridisoproksiili otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Tietoja farmakokineettisen altistuksen pienenemisen kliinisistä seurauksista ei ole saatavilla. Potilailla, joilla on saavutettu virologinen hoitovaste, altistuksen pienenemisellä tässä määrin ei todennäköisesti ole juurikaan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.1).

Tapauksissa, joissa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen jonkin vaikuttavan aineen käyttö on syytä lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavilla erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 vuoksi ja resistenssin kehittymisriskin vuoksi tällöin on tutustuttava HIV-infektion hoitosuosituksiin ja otettava huomioon myös hoidon lopettamiseen johtaneet syyt.

### *Annosmuutokset*

Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta käytetään samanaikaisesti rifampisiinin kanssa potilaille, jotka painavat vähintään 50 kg, voidaan harkita efavirensin lisäannoksen, 200 mg vuorokaudessa, antamista (yhteensä 800 mg) (ks. kohta 4.5).

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta 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 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

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

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

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa, sillä efavirensin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä ja kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

Käyttö seuraavanlaisille potilaille:

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirensia sisältävien valmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, joten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti sytidiinianalogien kanssa (ks. kohta 4.5).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, sillä tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiinin kanssa suurentaa merkittävästi didanosiinialtistusta. Tämä saattaa suurentaa didanosiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohapposidoosia.

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä plasman velpatasviiri- ja voksilapreviiripitoisuuksien odotetaan pienenevän, kun niitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa. Tämä heikentää sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviiriin terapeutista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

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

##### Vaihto proteaasinestäjiin pohjautuvasta antiretroviruslääkityksestä

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

##### Opportunistiset infektiot

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoa tai jotakin muuta retroviruslääkitystä käyttävillä potilailla voi edelleen esiintyä opportunistisia infektiota 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

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviirisoprosiilin ottaminen ruoan kanssa saattaa suurentaa efavirensialtistusta (ks. kohta 5.2) ja haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tyhjään mahaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

### Maksasairaudet

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviirisoprosiilin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2).

Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3) eikä sitä suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Efavirensi metaboloituu pääasiassa CYP-järjestelmän välityksellä, joten varovaisuutta on noudatettava, kun Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti efavirensin haittavaikutusten, etenkin hermosto-oireiden varalta. Maksasairautta on arvioitava laboratoriotulosten säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.2).

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

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

### *Maksaan liittyvät tapahtumat*

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

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

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

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

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

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta ja tehoa kroonisen HBV-infektion hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynamiikkatutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviirisoprosiili tehoavat myös hepatiitti B -virukseen, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili-hoidon lopettamiseen HIV-positiivisilla potilailla, joilla on myös HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. HIV-positiivisia potilaita, joilla on myös HBV-infektio ja jotka lopettavat

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin-hoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään neljän kuukauden ajan Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoidon lopettamisen jälkeen. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

#### QTc-ajan pidentyminen

QTc-ajan pidentymistä on havaittu efavirensin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Vaihtoehtoja Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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

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

#### Hermosto-oireet

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

#### Kouristuskohtaukset

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annoksia on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Efavirens/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttöä tulee välttää, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Jos efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten aineiden kanssa (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri, interleukiini-2) on välttämätöntä, munuaistoimintaa on seurattava viikoittain (ks. kohta 4.5).

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) potilailla, jotka saavat

tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on munuaisten toimintahäiriön riskitekijä. Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva annostellaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

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

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

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

#### Luustoon liittyvät vaikutukset

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

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

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

#### Ihoreaktiot

Kun Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen vaikuttavia aineita on käytetty erikseen, niiden käytön yhteydessä on ilmoitettu lievää tai keskivaikeaa ihottumaa. Efavirentsiin liittyvä ihottuma lievittyy yleensä, kun hoitoa jatketaan. Sopivat antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit saattavat parantaa hoidon siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä.

Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1 %:lla efavirentsihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Erythema multiformen eli Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli noin 0,1 %. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir



disoproxil Zentiva -hoito tulee lopettaa, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomuutoksia tai kuumetta. Efavirensin käytöstä on vain vähän kokemusta potilailla, jotka olivat lopettaneet muiden NNRTI-luokan retroviruslääkkeiden käytön. Efavirensi/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on ollut hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) NNRTI-hoidon aikana.

#### Paino ja metaboliset parametrit

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

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

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

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). 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

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

#### Iäkkäät

Efavirensi/emtricitabini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmää ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla maksan tai munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt.

Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteella (ks. kohta 4.2).

#### Apuaineet

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja aineosia (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirensia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. käytettäessä samanaikaisesti rifampisiinia (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, joten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti sytidiinianalogien kanssa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

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

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

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

#### Yhteisvaikutus kannabinoiditestien kanssa

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

#### Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

### *Elbasviiri/gratsopreviiri*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttö samanaikaisesti elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska sen seurauksena virologinen vaste elbasviiriin/gratsopreviiriin saattaa hävitä (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

### *Vorikonatsoli*

Tavanomaisten efavirentsi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

### *Mäkikuisma (Hypericum perforatum)*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttö samanaikaisesti mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista. Mäkikuisman 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 mäkikuisman käyttö lopetetaan. Mäkikuisman indusoiva vaikutus voi kestää ainakin 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

### *QT-aikaa pidentävät lääkkeet*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen 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 efavirentsin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin kanssa käytettävän atatsanaviirin/ritonaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Näin ollen atatsanaviirin/ritonaviirin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).

#### *Didanosiini*

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

#### *Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja sofosbuviiirin/velpatasviirin tai sofosbuviiirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

#### *Munuaisten kautta eliminoituvat lääkevalmisteet*

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

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

### Muut yhteisvaikutukset

Taulukossa 1 esitetään Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa. (Taulukoissa “↑” = suurenee, “↓” = pienenee, “↔” = ei muutosta.) Jos 90 % luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

**Taulukko 1: Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirensia, 200 mg emtricitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>HIV-viruslääkkeet</b>		
<b>Proteaasinestäjät</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (300 mg x 1/100 mg x 1/245 mg x 1)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 – ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 – ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 – ↑ 10) Atatsanaviirin/ritonaviirin saman-aikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirensi (400 mg x 1/100 mg x 1/600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)  Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirensi (400 mg x 1/200 mg x 1/600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔* (↓ 9 % – ↑ 10 %) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 – ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 – ↓ 51)  Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔** (↓ 10 % – ↑ 26 %) C <sub>max</sub> : ↔** (↓ 5 % – ↑ 26 %) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöön annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirensia. Tämä atatsanaviirin C <sub>min</sub> -arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin. Efavirensin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2*/100 mg x 2 /600 mg x 1)  *suositeltua pienemmät annokset; samantapaisia löydöksiä odotetaan suositelluilla annoksilla.	Darunaviiri: AUC: ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % C <sub>min</sub> : ↑ 17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (CYP3A4-estyminen)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili-yhdistelmän käyttö yhdessä 800/100 mg darunaviirin/ritonaviirin kanssa kerran päivässä saattaa johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C <sub>min</sub> -arvoon. Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta pitää käyttää yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, on käytettävä hoitoa, jossa annetaan 600/100 mg darunaviiriä/ritonaviiriä kaksi kertaa päivässä. Darunaviiriä/ritonaviiriä tulee käyttää varoen yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa. Ks. kohta ritonaviiri alla. Munuaistoiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen, etenkin potilailla, joilla on systeeminen sairaus tai munuaistauti sekä munuaistoksisia aineita käytävillä potilailla.
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (300 mg x 2*/100 mg x 2 /245 mg x 1)  *suositeltua pienempi annos	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Darunaviiriä/ritonaviiriä tulee käyttää yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa. Ks. kohta ritonaviiri alla. Munuaistoiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen, etenkin potilailla, joilla on systeeminen sairaus tai munuaistauti sekä munuaistoksisia aineita käytävillä potilailla.
Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eri eliminaatioreittien vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ja fosamprenaviiriä/ritonaviiriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Ks. kohta ritonaviiri alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ja fosamprenaviiriä/ritonaviiriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Ks. kohta ritonaviiri alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisiproksiilia)
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Indinaviiri: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 – ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % Indinaviirialtistuksen havaittiin pienenevän vastaavasti, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina aina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1. (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä pienen annoksen ritonaviirin ja jonkin proteaasineestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta alla.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisiproksiili-yhdistelmän ja indinaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Havaittujen farmako-kineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan sekä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen sisältämää efavirentsiä että indinaviiria sisältävää hoitoa.
Indinaviiri/emtrisitabiini (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinaviiri/tenofoviirisiproksiili (800 mg aina 8 h välein/245 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (400 mg x 2/100 mg x 2/245 mg x 1)	Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 – ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37 – ↑ 66) Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.

<b>Lääkevalmiste terapia- alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirentsi</p> <p>Lopinaviiri- /ritonaviiritabletit/ efavirentsi (400/100 mg x 2/ 600 mg x 1)</p> <p>(500/125 mg x 2/ 600 mg x 1)</p>	<p>Lopinaviiri-altistus pieneni huomattavasti, jolloin lopinaviirin/ritonaviirin annostusta oli muutettava. Kun lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) käytettiin 533 mg/133 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa yhdessä efavirentsin ja kahden NRTI-lääkkeen kanssa, saavutetut plasman lopinaviiripitoisuudet olivat samankaltaisia kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) annoksina 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä (historialliset tiedot).</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30–40 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä.</p> <p>Lopinaviirin/ritonaviirin annostusta on muutettava, kun sitä annetaan efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasineestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.</p>	
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri/ emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2/600 mg x 1)	<p>Ritonaviiri:  AUC aamuisin: ↑ 18 % (↑ 6 – ↑ 33)  AUC iltaisin: ↔  C<sub>max</sub> aamuisin: ↑ 24 % (↑ 12 – ↑ 38)  C<sub>max</sub> iltaisin: ↔  C<sub>min</sub> aamuisin: ↑ 42 % (↑ 9 – ↑ 86)  C<sub>min</sub> iltaisin: ↑ 24 % (↑ 3 – ↑ 50)</p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14 % (↑ 4 – ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25 % (↑ 7 – ↑ 46)  (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen)</p> <p>Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg x 2 tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (potilailla esiintyi esimerkiksi huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.) Efavirentsin ja pienen annoksen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	<p>Ritonaviirin (600 mg) ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta käytetään pienimuotoisen ritonaviirin kanssa, efavirentsin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen on otettava huomioon. Syynä on mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus.</p>
Ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirentsin käyttö yhdessä pienimuotoisen ritonaviirin ja jonkin proteaasineestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän ja sakinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi.
Sakinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili	Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiilia käytettiin samanaikaisesti ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin kanssa.	Sakinaviirin/ritonaviirin ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasineestäjänä yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa ei suositella.
Sakinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisiproksiilia)
<b>CCR5-antagonisti</b>		
Maraviroki/efavirensi (100 mg x 2/600 mg x 1)	Maraviroki: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 – ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 – ↓ 62) Efavirensipitoisuuksia ei ole mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	Ks. maravirokivalmisteen valmisteyhteenvedo.
Maraviroki/tenofoviirisiproksiili (300 mg x 2/245 mg x 1)	Maraviroki: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviirisipitoisuuksia ei ole mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	
Maraviroki/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Integraasientsyymineestäjä</b>		
Raltegraviiri/efavirensi (400 mg kerta-annos/-)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C <sub>12h</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ja raltegraviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Raltegraviiri/tenofoviirisiproksiili (400 mg x 2/-)	Raltegraviiri: AUC: ↑ 49 % C <sub>12h</sub> : ↑ 3 % C <sub>max</sub> : ↑ 64 % (yhteisvaikutusmekanismi ei tiedossa) Tenofoviiri: AUC: ↓ 10 % C <sub>12h</sub> : ↓ 13 % C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	
Raltegraviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>NRTI- ja NNRTI-lääkkeet</b>		
NRTI-lääkkeet/efavirensi	Efavirensilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden NRTI-lääkkeiden kuin lamivudiinin, tsidovudiinin ja tenofoviiri-disoproksiilin kanssa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä todennäköisesti esiinny, sillä NRTI-lääkkeet eliminoituvat eri reittiä kuin efavirensi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Lamivudiinin ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen sisältämän emtrisitabiinin samankaltaisuudesta johtuen Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
NNRTI-lääkkeet/ efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen käytöstä ei ole ollut hyötyä tehon ja turvallisuuden kannalta, joten Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosini/ tenofoviiridisoproksiili	<p>Tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosinin kanssa suurentaa systeemistä didanosinialtistusta 40–60 %. Tämä voi suurentaa didanosinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.</p> <p>Tenofoviiri-disoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosinin (400 mg/vrk) kanssa pienensi CD4-soluarvoja merkittävästi. Syynä voi olla solunsisäinen yhteisvaikutus, joka suurentaa fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosinin määrää. Kun tenofoviiridisoproksiilihoidon yhteydessä on käytetty pienempää didanosiniannosta (250 mg), hoidon virologisten epäonnistumisprosenttien on ilmoitettu suurentuneen useita tutkittuja yhdistelmiä käytettäessä. käytettäessä. Co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine at a dose of 400 mg daily has been associated with a significant decrease in CD4 cell count, possibly due to an intracellular interaction increasing phosphorylated (i.e. active) didanosine. A decreased dosage of 250 mg didanosine co-administered with tenofovir disoproxil therapy has been associated with reports of high rates of virologic failure within several tested combinations.</p>	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen ja didanosinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksilia)</b>
Didanosiiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Didanosiiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
Elbasviiri/gratsopreviiri + efavirentsi	<p>Elbasviiri: AUC: ↓ 54 % C<sub>max</sub>: ↓ 45 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus elbasviiriin)</p> <p>Gratsopreviiri: AUC: ↓ 83 % C<sub>max</sub>: ↓ 87 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus gratsopreviiriin)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteeseen käyttö samanaikaisesti elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska sen seurauksena virologinen vaste elbasviiriin/gratsopreviiriin saattaa hävitä. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktion aiheuttamasta plasman elbasviiri-/gratsopreviiripitoisuuksien merkittävästä pienenemisestä. Ks. lisätietoja elbasviirin/gratsopreviirin valmisteyhteenvedosta.
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/ 600 mg x 1)	<p>Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C<sub>max</sub>: ↔ 8 % C<sub>min</sub>: ↓ 44 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C<sub>max</sub>: ↔ 11 % (CYP3A-induktio - vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia</p> <p>Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.</p>	Bosepreviirin pohjapitoisuudet plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin, Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteeseen aineosan kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin pohjapitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsia, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoprosiilia)</b>
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)	<p>Ledipasviiri:            AUC: ↓ 34 % (↓ 41 – ↓ 25)            C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 – ↑ 25)            C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 – ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviiri:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirentsi:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:            AUC: ↑ 98 % (↑ 77 – ↑ 123)            C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 – ↑ 104)            C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 – ↑ 197)</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviirisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 – ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 – ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57 – ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64 – ↓ 48)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 – ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53 – ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100 – ↑ 143)</p>	Efavirentsin/emtrisitabiinin/tenofoviirisoproksiiliin ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksi lapreviirin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän plasman velpatasviiri- ja voksilapreviiripitoisuuksia. Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteeseen ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksi lapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri /voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)	<p>Yhteisvaikutuksia tutkittu ainoastaan sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa.</p> <p><i>Odotettu:</i> voksilapreviiri: ↓</p>	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Sofosbuviri (400 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)	<p>Sofosbuviri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19 % (↓ 40 – ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23 % (↓ 30 – ↑ 16)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25 % (↑ 8 – ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ja sofosbuviriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 – ↓ 74) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 46 – ↓ 56) C<sub>min</sub>: ↓ 91 % (↓ 88 – ↓ 92)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa. (CYP3A4-induktio)</p>	Simepreviirin samanaikainen käyttö efavirentsin, Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen aineosan kanssa, johti merkittävästi pienentyneisiin plasman simepreviiripitoisuuksiin efavirentsin aikaansaaman CYP3A-induktion vuoksi, mikä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttiläisyyden häviämiseen. Simepreviirin samanaikaista käyttöä Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen kanssa ei suositella.
Simepreviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä simepreviiri ja emtrisitabiini eliminoituvat eri reittejä.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Simepreviiri/ tenofoviirisoproksiili (150 mg x 1/245 mg x 1)	Simepreviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.	
<b>Antibiootit</b>		
Klaritromysiini/ efavirentsi (500 mg x 2/400 mg x 1)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 – ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35)  Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69)  Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-induktio) 46 prosentille HIV-negatiivisista vapaaehtoisista, jotka saivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä, kehittyi ihottumaa.	Plasman klaritromysiinipitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta. Klaritromysiinin sijasta voidaan harkita muita vaihtoehtoja (esim. atsitromysiiniä). Muiden makrolidiantibioottien, esimerkiksi erytromysiinin, käyttöä yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili-yhdistelmän kanssa ei ole tutkittu.
Klaritromysiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Klaritromysiini/tenofoviirisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1/600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 – ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 – ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50 %, jos potilas käyttää samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista tulee harkita, jos rifabutiinia otetaan 2–3 kertaa viikossa yhdessä
Rifabutiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Efavirenz/Emtricitabine/

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Rifabutiini/tenofoviirisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyden ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1/600 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 – ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta käytetään rifampisiinin kanssa potilailla, jotka painavat 50 kg tai enemmän, suurentamalla efavirentsiannosta 200 mg/vrk (annos yhteensä 800 mg/vrk) saatetaan saavuttaa samanlainen altistus kuin käytettäessä 600 mg/vrk efavirentsiannoksia ilman rifampisiinia. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyden ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiinin annostusta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa.
Rifampisiini/tenofoviirisoproksiili (600 mg x 1/245 mg x 1)	Rifampisiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisiproksiiliä)
<b>Sienilääkkeet</b>		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2/600 mg x 1)	<p>Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 – ↓ 53) C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 20 – ↓ 51) C<sub>min</sub>: ↓ 44 % (↓ 27 – ↓ 58) (itakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio)</p> <p>Hydroksi-itakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 – ↓ 55) C<sub>max</sub>: ↓ 35 % (↓ 12 – ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 43 % (↓ 18 – ↓ 60)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Koska itakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa käytettäessä Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen kanssa, tulee jonkin muun sienilääkkeen käyttöä harkita.
Itrakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Itrakonatsoli/tenofoviirisiproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/efavirentsi (-/400 mg x 1)	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (UDP-G-induktio)	Posakonatsolin ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos hyöty potilaalle on suurempi kuin riski.
Posakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/tenofoviirisiproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2/400 mg x 1)	<p>Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % C<sub>max</sub>: ↓ 61 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (oksidatiivisen metabolian kilpaileva estyminen)</p> <p>Tavanomaisten efavirentsi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva on kiinteäannosinen yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.
Vorikonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/tenofoviirisiproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
<b>Malarialääkkeet</b>		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, 6 neljän tabletin annosta, kukin 3 päivän aikana/600 mg x 1)	<p>Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C<sub>max</sub>: ↓ 21 %</p> <p>Dihydroartemisiniini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 46 % C<sub>max</sub>: ↓ 38 %</p> <p>Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C<sub>max</sub>: ↔ (CYP3A4-induktio)</p>	Koska artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin alentuneet pitoisuudet voivat johtaa malarialääkkeiden tehon heikkenemiseen, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva- ja artemeetteri-/lumefantriinitabletteja samanaikaisesti.
Artemeetteri/lumefantriini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Artemeetteri/lumefantriini/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kertaannos/600 mg x 1)	<p>Atovakvoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 – ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44 % (↓ 20 – ↓ 61)</p> <p>Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 – ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	Atovakvonin/proguaniilin samanaikaista käyttöä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa pitää välttää.
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguaniilihydrokloridi/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b><i>EPILEPSIALÄÄKKEET</i></b>		
Karbamatsepiini/ efavirentsi (400 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 – ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 15 – ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35 % (↓ 24 – ↓ 44)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 – ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21 % (↓ 15 – ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47 % (↓ 41 – ↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio, efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Efavirentsin ja karbamatsepiinin samanaikaista käyttöä, kun jompaa-kumpaa lääkettä käytetään suurempina annoksina, ei ole tutkittu.</p>	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia. Jonkin muun epilepsialääkkeen käyttöä tulee harkita. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Karbamatsepiini/ emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Karbamatsepiini/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenytoiini, fenobarbitaali, ja muut CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialääkkeet	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtri-sitabiinin tai tenofoviiridisoproksiili-fumaraatin kanssa ei ole tutkittu. Efavirentsi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Jos Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta käytetään samanaikaisesti jonkin CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialääkkeen kanssa, epilepsialääkkeen pitoisuudet potilaan elimistössä tulee määrittää säännöllisesti.
Valproiinihappo/ efavirentsi (250 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkittävää vaikutusta efavirentsin farmakokinetiikkaan. Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävää vaikutusta valproiinihapon farmakokinetiikkaan ei ole.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ja valproiinihappoa voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Potilaita tulee seurata kouristuskohtausten hallitsemiseksi.
Valproiinihappo/ emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Valproiinihappo/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiiniä, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Vigabatriini/efavirensi Gabapentiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat ainoastaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile efavirensin kanssa samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ja vigabatriinia tai gabapentiiniä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Vigabatriini/ emtrisitabiini Gabapentiini/ emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/ tenofoviiridisoproksiili Gabapentiini/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
Varfariini/efavirensi Asenokumaroli/ efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirensi saattaa suurentaa tai pienentää varfariinin tai asenokumarolin pitoisuuksia plasmassa ja sen tehoa.	Jos varfariinia käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen kanssa, varfariinin tai asenokumarolin annosta tulee ehkä muuttaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
<b>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)</b>		
Sertraliini/efavirensi (50 mg x 1/600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 – ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 – ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 – ↓ 58) Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 – ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Jos sertraliinia käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmisteen kanssa, sertraliiniannosta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella.
Sertraliini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sertraliini/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Paroksetiini/efavirensi (20 mg x 1/600 mg x 1)	Paroksetiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ja paroksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Paroksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili on hyvin samankaltainen kuin paroksetiininkin (molemmat ovat voimakkaita CYP2D6-estäjiä), joten on todennäköistä, että efavirensilla ei ole yhteisvaikutuksia myöskään fluoksetiinin kanssa.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ja fluoksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Fluoksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä</b>		
Bupropioni/efavirensi [150 mg kerta-annos (depot-muodossa)/ 600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 – ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 47)  Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6-induktio)	Bupropioniannostusta tulee suurentaa klinisen vasteen perusteella mutta bupropionin suositeltua suurinta sallittua annosta ei saa ylittää. Efavirensin kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Bupropioni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Bupropioni/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)</b>
<b>SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN LÄÄKKEET</b>		
<b>Kalsiuminestäjät</b>		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1/600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 – ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 – ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 – ↓ 75)  Desasetyyldiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 – ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 – ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 – ↓ 75)  N-monodesmetyyldiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 – ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52)  Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 – ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 – ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkittävänä.	Jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa, diltiatseemiannosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto).
Diltiatseemi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Diltiatseemi/tenofoviirisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviirisoproksiilifumaraatin kanssa ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään yhdessä jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Jos kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa, kalsiuminestäjän annosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
<b>RASVA-ARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET</b>		
<b>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</b>		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 – ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12 % (↓ 1 – ↓ 26)</p> <p>2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 – ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13 % (↓ 0 – ↓ 23)</p> <p>4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 – ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 9 – ↓ 51)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20 % (↓ 2 – ↓ 26)</p>	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa (ks. kyseisen atorvastatiinin valmisteyhteenveto).
Atorvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atorvastatiini/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 – ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 – ↑ 12)	
Pravastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Pravastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa (ks. kyseisen pravastatiinin valmisteyhteenveto).
Pravastatiini/tenofoviirisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79)</p> <p>Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51 % (↓ 32 – ↓ 58)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirentsin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirentsin AUC- eikä C<sub>max</sub>-arvoihin.</p>	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa (ks. kyseisen simvastatiinin valmisteyhteenveto).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Simvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini erittyy pääosin muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa ei ole odotettavissa.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva - valmistetta ja rosuvastatiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Rosuvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Suun kautta: Etinyyliestradioli+norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg + 0,25 mg x 1/600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90) (metabolian induktio) Efavirentsi: ei kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili (-/245 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	



Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Pistos: Depomedroksiprogestero niasetaatii (DMPA)/efavirentsi (150 mg IM kerta-annos DMPA)	3 kuukauden yhteisvaikutustutkimuksessa ei MPA:n farmakokineettisissä parametreissa havaittu merkittäviä eroja verrattaessa efavirentsiä sisältävää retroviruslääkitystä saavia potilaita sellaisiin potilaisiin, joilla ei ole retroviruslääkitystä. Toiset tutkijat päätyivät samantapaisiin tuloksiin, vaikkakin toisessa tutkimuksessa plasman MPA-pitoisuuksissa ilmeni suurempia eroja. Molemmista tutkimuksista efavirentsiä ja DMPA:ta saavilla potilailla plasman progesteronipitoisuus pysyi alhaisena ovulaation suppressiosta johtuen.	Saatavilla olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
DMPA/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
DMPA/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Implantaatti: Etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreelin heikentynyttä altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on satunnaisesti ilmoitettu etonogestreeliehkäisyn pettämisestä potilailla, jotka käyttävät efavirentsiä.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etonogestreeli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Etonogestreeli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET</b>		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressiiviset lääkeaineet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressiivisen lääkeaineen altistusta ↓ saattaa esiintyä (CYP3A4-induktio). Kyseisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden ei odoteta vaikuttavan efavirentsi-altistukseen.	Immunosuppressiivisen lääkeaineen annosten muuttaminen saattaa olla tarpeellista. Immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin kahden viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Takrolimuusi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (0,1 mg/kg x 1/200 mg/245 mg x 1)	Takrolimuusi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔  Tenofoviiridisoproksiili: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	pitoisuudet) on suositeltavaa Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.
<b>OPIOIDIT</b>		
Metadoni/efavirentsi (35–100 mg x 1/600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 – ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisilla suonensisäisten huumeiden käyttäjillä tehdyssä tutkimuksessa efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö pienensi plasman metadonipitoisuuksia ja johti opiaattien vieroitusoireiden kehittymiseen. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden lievittämiseksi.	Samanaikaista käyttöä Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa tulee välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili (40–110 mg x 1/245 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Buprenorfiinialtistuksen pienentymisestä huolimatta potilailla ei esiintynyt vieroitusoireita. Buprenorfiinin annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa käytettäessä sitä samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva – valmisteeseen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia, 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Buprenorfiini/naloksoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen kanssa.
Buprenorfiini/naloksoni/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<sup>1</sup>Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

#### Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

### Ehkäisy miehille ja naisille

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

Efavirentsin puoliintumisaika on pitkä, joten on suositeltavaa käyttää riittävää ehkäisyä 12 viikon ajan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

#### *Efavirentsi*

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

Heinäkuusta 2013 lähtien retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (Antiretroviral Pregnancy Registry) on tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (766 elävänä syntynyttä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden 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 tenofoviiridisoproksiili*

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoa.

#### Imetys

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

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

#### Hedelmällisyys

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää on tutkittu 460 potilaalla joko kiinteäannoksisena efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmätablettina (tutkimus AI266073) tai yksittäistä vaikuttavaa ainetta sisältävinä lääkevalmisteina (tutkimus GS-01-934). Haittavaikutukset olivat yleensä yhdenmukaisia aiemmissä yksittäisten vaikuttavien aineiden tutkimuksissa havaittujen kanssa. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joiden katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmään, 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 heikentyntä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luun poikkeavuuksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

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

Efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin antaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Haittavaikutustaulukko

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

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

- |                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| Yleiset:           | - ruokahaluttomuus         |
| Melko harvinaiset: | - suun kuivuminen          |
|                    | - puheen sekavuus          |
|                    | - ruokahalun voimistuminen |
|                    | - libidon heikkeneminen    |
|                    | - lihaskipu                |

**Taulukko 2: Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän käyttöön liitetyt haittavaikutukset lueteltuina sen vaikuttavan aineen (niiden vaikuttavien aineiden) mukaan, josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat**

	<b>Efavirensi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviiri-disoproksiili</b>
<b>Veri ja imukudos:</b>			
Yleiset		neutropenia	
Melko harvinaiset		anemia <sup>1</sup>	
<b>Immuunijärjestelmä:</b>			
Yleiset		allergiset reaktiot	
Melko harvinaiset	yliherkkyys		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</b>			
Hyvin yleiset			hypofosfatemia <sup>2</sup>
Yleiset	hypertriglyseridemia <sup>3</sup>	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset	hyperkolesterolemia <sup>3</sup>		hypokalemia <sup>2</sup>
Harvinaiset			maitohappoasidoosi

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

	<b>Efavirentsi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviiri-disoproksiili</b>
<b>Maksa ja sappi:</b>			
Yleiset	ASAT-arvon suurentuminen, ALAT-arvon suurentuminen, gammaglutamyyli-transferraasi (GGT) -arvon suurentuminen	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	transaminaasiarvojen suureneminen
Melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus		
Harvinaiset	maksan vajaatoiminta <sup>3,4</sup>		maksan steatoosi, hepatiitti
<b>Iho ja ihonalainen kudokset:</b>			
Hyvin yleiset	ihottuma (keskivaikea-vaikea, 11,6 %, kaikki vaikeusasteet, 18 %) <sup>3</sup>		ihottuma
Yleiset	kutina	vesirakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) <sup>1</sup>	
Melko harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme <sup>3</sup> , vaikea ihottuma (< 1 %)	angioedeema <sup>4</sup>	
Harvinaiset	allerginen valoihottuma		angioedeema
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos:</b>			
Hyvin yleiset		suurentuneet kreatiinikinaasiarvot	
Melko harvinaiset			rabdomyolyysi <sup>2</sup> , lihasheikkous <sup>2</sup>
Harvinaiset			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>2,4</sup> , myopatia <sup>2</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatie:</b>			
Melko harvinaiset			kreatiniiniarvojen suureneminen, valkuaisvirtsaus, proksimaalisten munuaistubulusten vaurio (mm. Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset			munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti munuaistubulusten nekroosi, munuaistulehdus (mm. akuutti interstitiaalinen nefriitti) <sup>4</sup> , munuais-peräinen diabetes insipidus

	<b>Efavirentsi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviiri-disoproksiili</b>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat:</b>			
Melko harvinaiset	gynekomastia		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</b>			
Hyvin yleiset			voimattomuus
Yleiset	väsytys	kipu, voimattomuus	

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

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

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

<sup>4</sup> Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa joko efavirentsin, emtrisitabiinin tai 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 lievittyi kuukauden kuluessa, kun efavirentsihoitoa jatkettiin. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoito voidaan aloittaa uudelleen, vaikka potilas olisikin keskeyttänyt hoidon ihottuman vuoksi. Asianmukaisten antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttö on suositeltavaa, kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-hoito aloitetaan uudelleen.

#### *Psykyenoireet*

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

#### *Hermosto-oireet*

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

#### *Efavirentsin aiheuttama maksan vajaatoiminta*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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



tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

#### *Yhteisvaikutukset didanosiinin kanssa*

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

#### *Metaboliset parametrit*

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

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

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

#### *Osteonekroosi*

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Muut erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

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

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

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

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

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

#### *Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen*

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **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 merkittäviä määriä lääkettä.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

#### Sydämen elektrofysiologia

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

CYP2B6 \*6/\*6-geotyypin ja joille oli annettu efavirensia 600 mg:n vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

#### Antiviraalinen teho *in vitro*

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

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

#### Resistenssi

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

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

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

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

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

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

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

eksaktilla testillä, jossa verrattiin emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).

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

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

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

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

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

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

Tutkimuksen GS-01-934 avoimessa jatkovaiheessa, jossa potilaat saivat efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmää tyhjän 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/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmään. Kahdelle potilaalle, joilla oli vahvistettu virologinen rebound-ilmiö, kehittyi efavirensi (NNRTI) -resistenssiin liittyviä substituutioita mukaan lukien K103N-, V106V/I/M- ja Y188Y/C-käänteiskopioijaentsyymien substituutiot viikolla 240 (96 viikkoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoidossa) ja viikolla 204 (60 viikkoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoidossa). Kolmannella potilaalla oli entuudestaan efavirensi (NNRTI) -resistenssiin liittyviä substituutioita ja emtrisitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-käänteiskopioijaentsyymien substituutio efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-jatkovaiheen alkaessa; hänen virologinen vasteensa oli suboptimaalinen ja hänelle kehittyi NRTI-resistensseihin liittyviä K65K/R-, S68N- ja K70K/E-substituutioita viikolla 180 (36 viikkoa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoidossa).

Lisätiedot *in vivo* resistenssistä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen vaikuttaville aineille, ks. kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

vuorokaudessa. 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/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmä otettiin tyhjiin mahaan. Tietoja on saatu 286 potilaasta, jotka vaihtoivat efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoitoon: heistä 160 oli saanut aiemmin efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ja 126 lamivudiinia ja tsidovudiinia ja efavirensia. Alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta virologinen vaste säilyi suurella osalla potilaista, jotka saivat efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmää tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoiton 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/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän tehoa retroviruslääkitykseen, johon kuului vähintään kaksi nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijaentsyymin estäjää (NRTI-lääkettä) ja proteaasimestäjä tai ei-nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä; kuitenkin lääkitys ei sisältänyt kaikkia efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän vaikuttavia aineita (efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia). Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmä otettiin tyhjiin mahaan (ks. kohta 4.2). Potilaiden hoito ei ollut koskaan virologisesti epäonnistunut minkään aiemman retroviruslääkityksen aikana eikä heillä ollut mitään HIV-1-mutaatioita, joiden tiedetään aiheuttavan resistenssiä jollekin efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmä kolmesta vaikuttavasta aineesta, ja heillä saavutettu virologinen vaste oli säilynyt lähtötilanteeseen mennessä vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaat joko siirtyivät efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoitoon (N = 203) tai jatkoivat aiemman retroviruslääkityksensä käyttöä (N = 97). 48 viikon tiedot osoittivat, että kun potilaat satunnaistettiin siirtymään efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmähoitoon, virologiset vasteprosentit pysyivät hyvinä ja olivat verrattavissa heidän aiempaan hoitoonsa (ks. taulukko 4).

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

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

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

M: Puuttuu

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

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

Parametrit	Efavirentsi (n = 45)			Emtrisitabiini (n = 45)			Tenofoviirisoprosiili (n = 45)		
	Testattava valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90 %CI )	Testattav a valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90 %CI )	Testatta va valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90 %CI )
<b>C<sub>max</sub></b> (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)
<b>AUC<sub>0-viim</sub></b> (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)
<b>AUC<sub>in</sub></b> (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)
<b>T<sub>1/2</sub></b> (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 efavirentsitabletti, yksi 200 mg emtrisitabiinikapseli ja yksi 245 mg tenofoviirisoprosiilitabletti kerta-annoksena tyhjään mahaan otettuna.

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

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

#### Imeytyminen

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

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

Kun HIV-1-positiivisille potilaille annettiin suun kautta yksi 245 mg kerta-annos tenofoviirisoprosiilia tyhjään mahaan, tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin tunnin kuluessa. C<sub>max</sub>-arvo ja AUC-arvo (keskiarvo ± SD) (% CV) olivat 296 ± 90 ng/ml (30 %) ja 2 287 ± 685 ng·h/ml (30 %). Tenofoviirisoprosiilista saatavan tenofoviirin oraalinen hyötyosuus oli noin 25 %, kun lääke otettiin tyhjään mahaan.

#### Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili-yhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

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

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

#### Jakautuminen

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-isotsyymin 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 merkittävää. 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. Raltegraviirin (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'-sulfoksidiastereomeereiksi (noin 9 % annoksesta) ja konjugoituu glukuronihapon kanssa, jonka seurauksena muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet lääkkeiden biotransformaatioon osallistuvien tärkeiden ihmisen CYP-isoformien välityksellä tapahtuvaa lääkemetaaboliaa *in vitro*. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasientsyymiä.



### 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.

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *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/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu imeväisillä eikä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

(Samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmänä 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.

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden maksatoiminta on heikentynyt.

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmää 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 merkittävää 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 245 mg kerta-annos HIV-negatiivisille potilaille, jotka sairastivat eriasteista maksan vajaatoimintaa (CPT-luokituksen mukaan). Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan vajaatoimintapotilailla, mikä viittaa siihen, ettei näiden potilaiden tenofoviiridisoproksiiliannosta tarvitse muuttaa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Efavirentsi

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset efavirentsista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa biliaarista hyperplasiaa todettiin makakiapinoilla, jotka saivat efavirentsiä  $\geq 1$  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  $\geq 1$  vuoden ajan annoksina, jotka saivat aikaan 4–13-kertaiset plasman AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna.

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

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

#### Emtrisitabiini

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

#### Tenofoviiridisoproksiili

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset 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  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatrien tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen ( $\geq 40$ -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

Geenitoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfoomakokeessa, 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 sikiömuuttajiin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisissa toksisuustutkimuksissa emolle myrkyllisillä annoksilla.

#### Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Talkki

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen on 30 vuorokautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan suhteen. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki, jossa on polypropyleenistä valmistettu kierrettävä lapsiturvallinen suljin ja induktiokuumasaus (alumiinikalvolla).  
Purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja piidioksidigeeliä sisältävän kuivausaineen (rasiassa).

Seuraavat pakkauskoot on saatavana:

Ulkopakkaus sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus sisältäen 90 (3 purkkia, joissa kussakin on 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Purkki avataan painamalla lapsiturvallista suljinta alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1210/001  
EU/1/17/1210/002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

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

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

S.C. Zentiva S.A  
Bvd. Theodor Pallady, nr. 50  
Sector 3  
032266 Bucharest  
Romania

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA3000  
Malta

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

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

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

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

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

- valmisteyhteenvedo

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

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

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



### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PURKKI JA ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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  
tenofoviiridisoproksiilifosfaattia, joka vastaa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää natriumia, ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

30 tablettia

90 (3 purkkia, joissa 30) 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

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Käytä 30 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä avaamisesta. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Avaamispäivä: [vain ulkopakkaus]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1210/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1210/002 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [vain ulkopakkaus]

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC: [vain ulkopakkaus]  
SN: [vain ulkopakkaus]  
NN: [vain ulkopakkaus]

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja
3. Miten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

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

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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).
- Tenofoviiri on nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI).

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

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

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

**Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja**

- **jos olet allerginen** efavirentsillemme, 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 Zentiva):
  - **astemitsoli tai terfenadiini** (heinänuha- ja allergialääkkeitä)
  - **bepридиili** (sydänlääke)
  - **sisapridi** (närestyslääke)
  - **elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmä** (käytetään C-hepatiitin hoitoon)
  - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
  - **midatsolaami tai triatsolaami** (uni- tai nukahtamislääkkeitä)
  - **pimotsidi, imipramiini, amitriptyliini tai klomipramiini** (tiettyjen psyyken sairauksien hoitoon)
  - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
  - **vorikonatsoli** (sieni-infektioiden hoitoon)
  - **flekainidi, metoprololi** (käytetään epäsäännöllisen sydämensykkeen hoitoon)
  - **tietyt antibiootit** (makrolidit, fluorokinolonit, imidatsoli)
  - **triatsolisienilääkkeet**
  - **tietyt malarialääkkeet**
  - **metadoni** (käytetään opiaattiriippuvuuden hoitoon).

**Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, kerro siitä välittömästi lääkärille.** Näiden lääkkeiden käyttäminen samanaikaisesti Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien 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 Zentiva -tabletteja.

- **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 Zentiva -hoidon aikana sinulle voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.
- Sinun on pysyttävä lääkärin hoidossa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aikana.
- **Kerro lääkärille**
  - **jos käytät muita lääkkeitä,** jotka sisältävät efavirentsia, emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia. Mitään näistä lääkkeistä ei saa käyttää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien kanssa.
  - **jos sinulla on tai on ollut munuaissairaus** tai jos tutkimukset ovat osoittaneet, että sinulla on munuaisvaivoja. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien käyttö ei ole suositeltavaa, jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus.

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei yleensä käytetä yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa munuaisia (ks. Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). 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 väärinkäyttäjää. 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 karbamatsiiniä, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin on ehkä tarkistettava epilepsialääkkeen pitoisuudet veressäsi siltä varalta, että Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vaikuttaa niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialääkettä.
- **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi krooninen aktiivinen hepatiitti.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksasairauksien riski on suurempi, jos retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saavalla potilaalla on maksasairaus kuten krooninen B- tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi tai saattaa vaihtaa lääkkeesi toiseen. **Jos sinulla on vaikea maksasairaus, älä käytä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja** (ks. edellä kohdassa 2, Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja).

Jos sinulla on B-hepatiitti-infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Kaksi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien kolmesta vaikuttavasta aineesta, 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 Zentiva -hoidon lopettamisen jälkeen. Lääkäri saattaa tällöin tehdä säännöllisin välein verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi (ks. kohta 3, Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien oton).

- Riippumatta siitä, onko sinulla ollut maksasairaus, lääkäri harkitsee säännöllisiä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi.
- **jos olet yli 65-vuotias.** Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoa ei ole tutkittu riittävässä määrin. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle määrätään Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoitoa, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- **Kun aloitat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon, kiinnitä huomiota seuraaviin seikkoihin:**
  - **merkkejä huimauksesta nukkumisvaikeuksista, uneliaisuudesta, keskittymisvaikeuksista tai poikkeavista unista.** Nämä haittavaikutukset voivat alkaa hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja häviävät yleensä 2–4 hoitoviikon jälkeen.
  - **joitain merkkejä ihottumasta.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva voi aiheuttaa ihottumaa. Jos huomaat merkkejä vaikeasta ihottumasta, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Jos sinulla oli ihottumaa



jonkin muun NNRTI-lääkityksen aikana, ihottuman riski voi olla kohdallasi tavallista suurempi myös Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon aikana.

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

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

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

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

### Lapset ja nuoret

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

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

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei saa käyttää samanaikaisesti tiettyjen lääkkeiden kanssa.** Nämä lääkkeet on lueteltu kohdassa Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja 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 Zentiva -tabletteja ei myöskään saa käyttää samanaikaisesti muiden efavirentsia (ellei lääkäri ole niin suositellut), emtricitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkkeiden kanssa.

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

- aminoglykosidit, vankomysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- foskarneetti, gansikloviiri, sidofoviiri (virusinfektioiden hoitoon)
- amfoterisiini B, pentamidiini (sieni-infektioiden hoitoon)
- interleukiini-2 (syöpälääke)

- ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tableteilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, mukaan lukien rohdosvalmisteiden, kuten esimerkiksi neidonhiuspuu-uutteiden (*Ginkgo biloba* -uutteiden) kanssa. Silloin Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien 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 Zentiva -tabletteja käytetään muiden, didanosinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa, veren didanosinipitoisuudet saattavat suurentua ja CD4-soluarvot pienentyä. Haimatulehdusta ja maitohappoasidoosia (veren liiallista maitohappopitoisuutta), jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on ilmoitettu harvinaisina tapauksina potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiilia että didanosinia sisältäviä lääkkeitä. Lääkäri harkitsee huolellisesti, voidaanko sinua hoitaa tenofoviiria ja didanosinia sisältävillä lääkkeillä.
- **Muut HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** seuraavat proteaasinestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri tai ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri tai sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin vaihtoehdoisen lääkkeen käyttöä tai proteaasinestäjien annoksen muuttamista. Kerro lääkärille myös, jos käytät maravirokia.
- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmä, simepreviiri, sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmä tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviiriin yhdistelmä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva saattaa pienentää epilepsialääkkeen pitoisuuksia veressä. Karbamatsepiini saattaa pienentää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien 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 myös harkita ylimääräisen efavirensiannoksen antamista HIV-infektiosi hoitoon.
- **Sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (sienilääkkeet):** itrakonatsoli tai posakonatsoli. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva saattaa pienentää itrakonatsolin tai posakonatsolin pitoisuuksia veressä. Lääkärin tulee ehkä määrätä sinulle jotakin muuta sieniläkettä.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:** atovakvoni/proguaniili tai artemeetteri/lumefantriini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva saattaa pienentää atovakvonin/proguaniinin tai artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia veressä.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, injektio- tai implantaattit, injektio- tai implantaattit (esim. Depo-Provera) tai ehkäisyimplantaatti (esim. Implanon):** Käytä lisäksi jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus ja imetys). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Erästä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien aineosaa, efavirensia, käyttäviä naisia on tullut raskaaksi, vaikka heillä on ollut ehkäisyimplantaatti. Efavirensihoidon ei kuitenkaan ole todettu olevan syy ehkäisyyn pettämiseen.
- **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 Zentiva -hoidon alussa.
- **Lääkkeet, joita käytetään estämään elinsiirteen hyljintää (ns. immunosuppressiiviset lääkkeineet)**, esimerkiksi siklosporiini, sirolimuusi tai takrolimuusi. Kun aloitat tai lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien käyttämisen, lääkäri seuraa tarkasti immunosuppressiivisen lääkkeineen pitoisuutta plasmassasi ja saattaa joutua muuttamaan lääkkeen annostusta.
- **Varfariini tai asenokumaroli** (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu-utteet** (rohdosvalmiste).

### Raskaus ja imetys

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

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

**Jos raskaaksi tuleminen on mahdollista Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 Zentiva -tablettien vaikuttavista aineista, efavirentsiä, voi pysyä veressä vielä jonkin aikaa hoidon lopettamisen jälkeenkin. Jatka siis ehkäisyn käyttöä edellä kuvattuun tapaan 12 viikon ajan Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon lopettamisen jälkeen.

**Kerro välittömästi lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.** Jos olet raskaana, voit käyttää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja 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.

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

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

### Ajaminen ja koneiden käyttö

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

### Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää natriumia

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

### **3. Miten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja otetaan**

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

#### **Suositteltu annos on:**

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

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

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

#### **Lapsiturvallisen sulkimen avaaminen**

Avaa purkki painamalla lapsiturvallista suljinta alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.

#### **Jos otat enemmän Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja kuin sinun pitäisi**

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

#### **Jos unohdat ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja**

On tärkeää, että et unohda ottaa Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja.

**Jos unohdat yhden Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 korvatakseksi unohtamasi tabletin.

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

#### **Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien oton**

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

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

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

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

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

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

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

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

#### **Muita mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia**

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

- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka saattaa aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, ks. kohta 2)
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen
- vihaisuus, itsemurha-ajatukset, poikkeavat ajatukset, harhaluulot, vaikeudet ajatella selkeästi, mielialan muutokset, aistiharhat (hallusinaatiot), itsemurhayritykset, persoonallisuuden muutos (psykoosit), 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, 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 potilaasta):

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

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

### **Yleisimmät haittavaikutukset**

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

### **Muut mahdolliset vaikutukset**

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous
- anemia (alhaiset veren punasoluarvot)
- kiertohuimaus, korvissa kuuluva vihellys, sointi tai muu jatkuva ääni
- näön hämärtyminen
- vilunväreet

- miesten rintojen suureneminen
- seksuaalivietin heikkeneminen
- punastuminen
- suun kuivuminen
- ruokahalun voimistuminen.

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

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

- auringonvalon aiheuttama kutiava ihottuma.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käytä 30 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä avaamisesta. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan suhteen. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

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

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

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

- Vaikuttavat aineet ovat efavirensi, emtricitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Yksi kalvopäällysteinen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtricitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifosfaattia, joka vastaa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.
- Tabletin muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hyproloosi, natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, talkki.
- Tabletin kalvopäällysteen muut aineet ovat polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

## Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteinen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletti on vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera tabletti. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva on pakattu 30 tabletin purkkeihin. (Purkissa on myös silikageelikuivausaine, joka tulee jättää purkkiin tablettien suojaamiseksi.) Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen rasiaan, eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

Ulkopakkaus sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus sisältäen 3 purkkia, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšekki

### Valmistaja

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Romania

tai

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola PLA3000  
Malta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

#### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

#### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

#### **Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

#### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

#### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

#### **Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

#### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

#### **Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com



**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021.304.7597  
zentivaRO@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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