

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

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

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

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

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

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

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

Annosmuutokset

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma (CrCl) < 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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Samanaikainen käyttö 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. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joten efavirensiannosta ei voida muuttaa (ks. kohta 4.5).

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

Käyttö seuraavanlaisille potilaille:

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

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

Tällaisia lääkevalmisteita ovat

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

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

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

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteen 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 (PI) pohjautuvasta antiretroviraalisesta hoidosta

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

Opportunistiset infektiot

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

Ruoan vaikutus

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta (ks. kohta 5.2) ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili tyhjän mahaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

Maksasairaudet

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2). Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili 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 efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta 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 suuruusina, efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoon jatkamisen hyötyjä on punnittava suhteessa merkittävän maksatoksisuuden mahdollisiin riskeihin. Tällaisilla potilailla on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.8).

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

Maksaan liittyvät tapahtumat

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

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

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

Lääkärien tulee tutustua ajankohtaisiin 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, katso myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen turvallisuutta ja tehoa kroonisen HBV-infektion hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynaamisissa tutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili tehoavat myös hepatiitti

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

QTc-ajan pidentyminen

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

Psykkiset oireet

Efavirensihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu psyykkisiä haittavaikutuksia. Vakavien psyykkisten haittavaikutusten riski vaikuttaa olevan tavallista suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyykinen sairaus. Etenkin vaikea masennus on yleisempää potilailla, joilla on anamneesissa masennusta. Myös lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vaikeaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloja, psykoosin kaltaista käyttäytymistä ja 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 tenofoviirisoprosiililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Emtrisitabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Efavirensiin liittyvät hermosto-oireet alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja lievittyvät yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen. Potilaille tulee kertoa, että jos näitä yleisiä oireita ilmenee, ne todennäköisesti helpottuvat, kun hoitoa jatketaan. Ne eivät myöskään ennakoiv harvinaisempien psyykkisten oireiden kehittymistä.

Kouristuskohtaukset

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

Munuaisten vajaatoiminta

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmistetta 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 tenofoviirisoprosiilin annoksia on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

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

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

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

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

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luostomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös pienentää luuntiheyttä (*bone mineral density*, BMD). 144 viikon kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-99-903), jossa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistettyä tenofoviiridisoproksiilia ja stavudiinia aikuispotilailla, joilla on HIV-infektio ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, todettiin lonkassa ja selkärangassa pientä BMD:n alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan BMD:n aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 144. viikolla. Lonkan BMD:n aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon mennessä. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luostomuutoksia todettu tässä tutkimuksessa 144 viikon aikana.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy

luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Ihoreaktiot

Kun efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteiden 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 ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli yhteensä noin 0,1 %.

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoito tulee lopettaa, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomuuksia tai kuumetta.

Efavirentsin käytöstä on vain vähän kokemusta potilailla, jotka olivat lopettaneet muiden ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaesityymin estäjiin (NNRTI) kuuluvien retroviruslääkkeiden käytön. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on ollut hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) NNRTI-hoidon aikana.

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondriotoiminnan häiriö in utero –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimminkin käytettäessä 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 lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Osteonekroosi

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

Potilaat, joilla on tiettyjä HIV-1-viruksen mutaatioita

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

Iäkkäät

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,5 mg natriummetabisulfiittia per annos, joka voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää lisäksi 105,5 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Efavirensi on CYP3A4-, CYP2B6- ja UGT1A1-induktori *in vivo*. Jos aineita, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, käytetään samanaikaisesti efavirensin kanssa, niiden pitoisuudet plasmassa

voivat pienentyä. Efavirentsi saattaa olla CYP2C19- ja CYP2C9-induktori; myös estymistä on kuitenkin havaittu *in vitro*, eikä näiden entsyymien substraattien kanssa tapahtuvan samanaikaisen käytön nettovaikutus ole selvillä (ks. kohta 5.2).

Efavirentsin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin samanaikainen käyttö metaboloivia entsyymejä, kuten CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää, indusoivan metamitsolin kanssa voi aiheuttaa efavirentsin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun efavirentsin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin kanssa käytetään samanaikaisesti metamitsolia; kliinistä vastetta ja/tai lääkevalmisteen pitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

Efavirentsi-altistus 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 efavirentsin plasmapitoisuuden pienenemistä. 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.

Kannabinoiditeihin liittyvät yhteisvaikutukset

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

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

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

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

Mäkikuisma (Hypericum perforatum): Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö samanaikaisesti mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista. Mäkikuisman samanaikainen käyttö voi pienentää plasman efavirentsipitoisuuksia, sillä mäkikuisma indusoi lääkevalmistetta 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 lääkevalmisteet: Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen käyttö samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa ja jotka voivat johtaa kääntyvien kärkien takykardiaan, on vasta-aiheista. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, neuroleptit ja masennuslääkkeet, tietyt antibiootit, kuten tietyt seuraavien ryhmien lääkeaineet: makrolidit, fluorokinolonit ja imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet, tietyt antihistamiinit, joilla ei ole rauhoittavaa vaikutusta (terfenadiini, astemitsoli), sisapridi, flekainidi, tietyt malarialääkkeet ja metadoni (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Didanosiiini: Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).

Sofosbuviiri/velpatasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri:

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

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

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

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteaasinestäjät		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toiminnan häiriöitä.	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg q.d. / 100 mg q.d. / 600 mg q.d., kaikki ruokailun yhteydessä)	Atatsanaviiri (illalla): AUC: ↔* (↓ 9 % – ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 – ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 – ↓ 51)	
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg q.d. / 100 mg q.d. / 600 mg q.d., kaikki ruokailun yhteydessä)	Atatsanaviiri (illalla): AUC: ↔*/ ** (↓ 10 % – ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/ ** (↓ 5 % – ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/ ** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin 300 mg:n / ritonaviirin 100 mg:n q.d.-annokseen illalla ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C _{min} -arvon pieneneminen voi vaikuttaa haitallisesti atatsanaviirin tehoon. ** Perustuu historiatietojen vertailuun. Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproskiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviirisoproskiili 245 mg)
Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.) * suositeltua alhaisemmat annokset; samantapaisia löydöksiä on odotettavissa suositelluilla annoksilla.	Darunaviiri: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4:n estyminen)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproskiilivalmisteen käyttö yhdessä darunaviirin/ritonaviirin 800/100 mg:n kanssa kerran päivässä voi johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C _{min} -arvoon. Jos efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproskiilivalmistettä
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviirisoproskiili (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.) * suositeltua alhaisemmat annokset	Darunaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	käytetään yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, on käytettävä darunaviiria/ritonaviiria 600/100 mg:aa kaksi kertaa päivässä sisältävää hoitoa.
Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eri eliminaatioreittien perusteella yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Darunaviiria/ritonaviiria tulee käyttää varoen yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproskiilivalmisteen kanssa. Katso alla oleva ritonaviiria koskeva rivi. Munuaisten toiminnan seuraaminen voi olla tarpeen etenkin potilailla, joilla on systemaattinen sairaus tai munuaistauti tai potilailla, jotka käyttävät munuaistoksisia aineita.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproskiilivalmistettä ja fosamprenaviiria/ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Katso alla oleva ritonaviiria koskeva rivi.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/tenofoviirisoproskiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg q8h / 200 mg q.d.)	Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinaviiri: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Vastaavanlainen indinaviirialistuksen pieneneminen havaittiin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg q8h yhdessä efavirentsi 600 mg q.d.-annoksen kanssa. (CYP3A4-induktio). Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja proteaasinestäjän kanssa, katso alta kohta "ritonaviiri".	Samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytettävän indinaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaittujen farmakokineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan efavirentsiä (osa efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta) ja indinaviiria sisältävää hoitoa.
Indinaviiri/emtrisitabiini (800 mg q8h / 200 mg q.d.)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinaviiri/tenofoviiridisoproksiili (800 mg q8h / 245 mg q.d.)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (400 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.)	Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66) Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.	Samanaikaisesti efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa käytettävän lopinaviirin/ritonaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirentsi	<p>Huomattava lopinaviirialtistuksen pienentyminen, mistä johtuen lopinaviirin/ritonaviirin annosta oli muutettava. Yhdessä efavirentsin ja kahden NRTI-lääkkeen kanssa käytettynä kaksi kertaa päivässä käytettävällä 533/133 mg:n lopinaviirilla/ritonaviirilla (pehmeät kapselit) saavutettiin samanlaisia tuloksia plasman lopinaviiripitoisuuksissa kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä (historiatiedot).</p>	
Lopinaviiri/ritonaviiritabletit/ efavirentsi (400/100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	<p>Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30–40 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä.</p> <p>Lopinaviirin/ritonaviirin annosta on säädettävä, kun sitä annetaan efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja proteaasinestäjän kanssa, katso alta kohta "ritonaviiri".</p>	

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

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Sakinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasineistäjänä yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa ei suositella.
CCR5-antagonisti		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg b.i.d. / 600 mg q.d.)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, vaikutusta ei ole odotettavissa.	Katso maravirokia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.
Maraviroki/tenofoviiridisoproksiili (300 mg b.i.d. / 245 mg q.d.)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiripitoisuuksia ei mitattu, vaikutusta ei ole odotettavissa.	
Maraviroki/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Integraasientsyymineestäjä		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg:n kerta-annos / –)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1-induktio)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja raltegraviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Raltegraviiri/tenofoviiridisoproksiili (400 mg b.i.d. / –)	Raltegraviiri: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (yhteisvaikutusmekanismi tuntematon) Tenofoviiri: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegraviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<p>Lääkevalmiste terapia-alueittain</p>	<p>Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin</p> <p>AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla</p> <p>(mekanismi)</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)</p>
<p>NRTI- ja NNRTI-lääkkeet</p>		
<p>NRTI-lääkkeet/efavirentsi</p>	<p>Efavirentsilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden NRTI-lääkkeiden kuin lamivudiinin, tsidovudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kanssa. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä odoteta esiintyvän, sillä NRTI-lääkkeet metaboloituvat eri reittiä kuin efavirentsi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä tai samoista poistumisreiteistä.</p>	<p>Lamivudiini ja emtrisitabiini (efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen osa) ovat samankaltaisia, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>NNRTI-lääkkeet/efavirentsi</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	<p>Kahden NNRTI-lääkkeen käyttö ei osoittautunut hyödylliseksi tehon ja turvallisuuden kannalta, joten efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Didanosiiini/tenofoviiridisoproksiili</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiiinin systeemistä altistusta 40 –60 %.</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Didanosiiini/efavirentsi</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	

<p>Lääkevalmiste terapia-alueittain</p>	<p>Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin</p> <p>AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla</p> <p>(mekanismi)</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)</p>
<p>Didanosiini/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	<p>Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.</p>
<p>Hepatiitti C -viruslääkkeet</p>		
<p>Elbasviiri/gratsopreviiri + efavirentsi</p>	<p>Elbasviiri: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus elbasviiriin)</p> <p>Gratsopreviiri: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus gratsopreviiriin)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen 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 pienemisestä. Ks. lisätietoja elbasviirin/gratsopreviirin valmisteyhteenvedosta.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Glekapreviiri/pibrentasviiri/efavirentsi	<i>Odotettu:</i> Glekapreviiri: ↓ Pibrentasviiri: ↓	Glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikainen käyttö efavirentsin (efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen aineosan) kanssa saattaa pienentää merkittävästi glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää terapeuttista vaikutusta. Glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikaista käyttöä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa ei suositella. Katso lisätietoja glekapreviirin/pibrentasviirin valmisteyhteenvedosta.
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Ledispaviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 – ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 – ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 – ↑ 24) Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 – ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 – ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 – ↑ 197)	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa vahvistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liitettyjä haittavaikutuksia mukaan lukien munuaisten toiminnan häiriöt. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteiden samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviirisoprosiili 245 mg)
Sofosbuviiri/velpatasviiri: (400 mg / 100 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 – ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 – ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 – ↓ 48) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 – ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 – ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 – ↑ 143)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteiden käytön yhdessä sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin kanssa odotetaan laskevan velpatasviiri- ja voksilapreviiripitoisuuksia plasmassa. Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteiden ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Yhteisvaikutuksia tutkittu ainoastaan sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa. <i>Odotettu:</i> voksilapreviiri: ↓	

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Sofosbuviiri (400 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 – ↑ 16) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja sofosbuviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Antibiootit		
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg b.i.d. / 400 mg q.d.)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 – ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-induktio) Efavirentsiä ja klaritromysiinia saaneista HIV-negatiivisista vapaaehtoisista 46 %:lle kehittyi ihottumaa.	Näiden plasman klaritromysiinipitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta. Vaihtoehtoja klaritromysiinille (esim. atsitromysiini) voidaan harkita. Muiden makrolidiantibioottien (esim. erytromysiinin) käyttöä yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa ei ole tutkittu.
Klaritromysiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Klaritromysiini/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

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

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

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

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

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

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

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

Lääkevalmiste terapia-alueittain	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg q.d. / 600 mg q.d.)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Aktiiviset HMG CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirentsin AUC- tai C _{max} -arvoihin.	Kolesterolitasoja tulee seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annosta on mahdollisesti säädettävä, kun sitä käytetään yhdessä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen kanssa (katso simvastatiinin valmisteyhteenvedo).
Simvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/Efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini poistuu pääosin muuttumattomassa muodossa ulosteen mukana, joten yhteisvaikutukset efavirentsin kanssa ovat epätodennäköisiä.	Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja rosuvastatiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutosta.
Rosuvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<p>Lääkevalmiste terapia-alueittain</p>	<p>Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuksiin</p> <p>AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 %:n luottamusvälit, mikäli saatavilla</p> <p>(mekanismi)</p>	<p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (efavirentsi 600 mg, emtrisitabiini 200 mg, tenofoviiridisoproksiili 245 mg)</p>
<p>HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET</p>		
<p>Suun kautta otettavat: Etinyyliestradioli+norgestimaatti/ efavirentsi (0,035 mg + 0,25 mg q.d. / 600 mg q.d.)</p>	<p>Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90) (Metabolian indusointi) Efavirentsi: ei kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>	<p>Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).</p>
<p>Etinyyliestradioli/tenofoviiri-disoproksiili (– / 245 mg q.d.)</p>	<p>Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

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

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

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

¹ Sofosbuviirin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Heinäkuuhun 2013 mennessä retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (Antiretroviral Pregnancy Registry) oli tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (766 elävänä syntynyttä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden synnyntäisten poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyyppiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirentsiä 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 efavirentsillä 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).

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa.

Imetys

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

On suositeltavaa, että naiset, joilla on HIV, eivät imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Tietoja efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että efavirentsillä, emtrisitabiinilla tai tenofoviiridisoproksiililla olisi haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältäneen hoidon aikana on kuitenkin ilmoitettu huimauksesta. Efavirentsi 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

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

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

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

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

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili			
	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>			
Yleinen		neutropenia	
Melko harvinainen		anemia ¹	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>			
Yleinen		allergiset reaktiot	
Melko harvinainen	yliherkkyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen:</i>			
Hyvin yleinen			hypofosfatemia ²
Yleinen	hypertriglyseridemia ³	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinainen	hyperkolesterolemia ³		hypokalemia ²
Harvinainen			maitohapposidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>			
Yleinen	Masennus (vaikeaa 1,6 %:lla) ³ , ahdistuneisuus ³ , poikkeavat unet ³ , unettomuus ³	poikkeavat unet, unettomuus	
Melko harvinainen	itsemurhayritykset ³ , itsemurha- ajatukset ³ , psykoosi ³ , mania ³ , vainoharhat ³ , aistiharhat ³ , euforia ³ , tunne-elämän epävakaas ³ , sekavuustilat ³ , aggressio ³ , katatonia ³		
Harvinainen	itsemurhat ^{3,4} , harhaluulot ^{3,4} , neuroosi ^{3,4}		
<i>Hermosto:</i>			
Hyvin yleinen		päänsärky	heitehuimaus
Yleinen	Pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt ³ , unisuus (2,0 %) ³ , päänsärky (5,7%) ³ , tarkkaavuushäiriöt (3,6 %) ³ , heitehuimaus (8,5 %) ³	heitehuimaus	päänsärky
Melko harvinainen	kouristukset ³ , amnesia ³ , ajattelun poikkeavuudet ³ , ataksia ³ , koordinaatiohäiriöt ³ , agitaatio ³ , vapina		

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili			
	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Silmät:</i>			
Melko harvinainen	näön hämärtyminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>			
Melko harvinainen	tinnitus, kiertoaiheutus		
<i>Verisuonisto:</i>			
Melko harvinainen	punastuminen		
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>			
Hyvin yleinen		ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleinen	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	amylaasiarvojen kasvu (mukaan lukien myös haiman amylaasiarvot), seerumin lipaasiarvojen kasvu, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinainen	pankreatiitti		pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi:</i>			
Yleinen	kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT), kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT), kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo (GGT)	seerumin ASAT-arvon kohoaminen ja/tai seerumin ALAT-arvon kohoaminen, hyperbilirubinemia	transaminaasiarvojen kohoaminen
Melko harvinainen	akuutti hepatiitti		
Harvinainen	maksan vajaatoiminta ^{3,4}		maksan steatoosi, hepatiitti

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili			
	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>			
Hyvin yleinen	ihottuma (keskivaikea–vaikea, 11,6 %, kaikki vaikeusasteet, 18 %) ³		ihottuma
Yleinen	kutina	vesirakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) ¹	
Melko harvinainen	Stevens-Johnsonin syndrooma, erythema multiforme ³ , vaikea ihottuma (< 1 %)	angioedeema ⁴	
Harvinainen	allerginen valoihottuma		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>			
Hyvin yleinen		kohonneet kreatiiniinikinaasiarvot	
Melko harvinainen			rabdomyolyysi ² , lihasheikkous ²
Harvinainen			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{2,4} , myopatia ²
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>			
Melko harvinainen			kreatiniiniarvojen kohoaminen, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinainen			munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti munuaistubulusten nekroosi, munuaistulehdus (mm. akuutti interstitiaalinen nefriitti) ⁴ , munuaisperäinen diabetes insipidus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>			
Melko harvinainen	gynekomastia		

Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili			
	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoprosiili
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>			
Hyvin yleinen			voimattomuus
Yleinen	väsytys	kipu, heikkous	

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

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

³ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Hermosto-oireet: Efavirentsin (yksi efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoprosiilivalmisteen vaikuttava aine) aiheuttamat hermosto-oireet ovat yleisiä. Efavirentsiä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 19 %:lla potilaista esiintyi keskivaikeita tai vaikeita hermosto-oireita (vaikeita 2 %:lla), ja 2 % potilaista lopetti hoidon näiden oireiden takia. Ne alkavat yleensä efavirentsihoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja lievittyvät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen. Niitä saattaa esiintyä useammin, jos efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoprosiili 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: Efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoprosiili voi aiheuttaa munuaisvaurioita, joten munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 Turvallisuusprofiilin yhteenveto). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoprosiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoprosiilin 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 tenofoviiridisoprosiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Muut erityisryhmät

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 (α , β , γ tai δ). Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adensiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

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

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

Sydämen elektrofysiologia

Efavirensin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa, aktiivi- ja lumekontrolloidussa QT-aikaa koskeneessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, joka käsitti kiinteän yhden sekvenssin, kolme 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-genotyyppi ja joille oli annettu efavirensia 600 mg:n vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

Antiviraalinen teho *in vitro*

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

Lääkeyhdistelmä tutkimuksissa, joissa arvioitiin efavirensin ja emtrisitabiinin, efavirensin ja tenofoviirin sekä emtrisitabiinin ja tenofoviirin antiviraalista tehoa *in vitro*, todettiin additiivisista synergistisiin vaihtelevia vaikutuksia.

Resistenssi

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

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

Emtrisitabiini- tai tenofoviiriresistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV1-positiivisilla potilailla käänteiskopioijaentsyymien M184V- tai M184I-substituution seurauksena (emtrisitabiini) tai K65R-substituution yhteydessä (tenofoviiridisoproksiili). Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviiridisoproksiilille ja tsidovudiinille. Myös abakaviiri ja didanosiiini voivat aikaansaada K65R-mutaation valikoitumisen, ja sen seurauksena viruksen herkkyys näille lääkkeille ja myös lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviiridisoproksiilille vähenee. Tenofoviiridisoproksiilia ei pidä antaa potilaille, joiden HIV-1-viruksessa on K65R-mutaatio. Sekä K65R-mutaatio että M184V/I-mutaatio ovat herkkiä efavirensille. Lisäksi K70E-substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviiridisoproksiililla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyyden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviiridisoproksiilille.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

viikkoa kestäneen GS-01-934-tutkimuksen loppuun asti kummassa tahansa hoitoryhmässä, tarjottiin mahdollisuutta osallistua tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, jossa efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilia otettiin tyhjään mahaan. Tietoja on saatu 286 potilaasta, jotka vaihtoivat efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoitoon: heistä 160 oli aiemmin saanut efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ja 126 oli aiemmin saanut lamivudiinia/tsidovudiinia ja efavirentsiä. Alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta virologinen vaste säilyi suurella osalla potilaista, jotka saivat efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoiton 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-potilaille. Siinä verrattiin efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoiton tehoa retroviruslääkitykseen, johon kuului vähintään kaksi nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijaentsyymiä estäjää (NRTI-lääkettä) ja proteaasinestäjä tai ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymi estäjä; kuitenkin lääkitys ei sisältänyt kaikkia efavirentsi-/emtrisitabiini-/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen vaikuttavia aineita (efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia).

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

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

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

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

M: Puuttuu

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

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

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

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

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

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

Potilaat, joilla on sekä HIV että HBV

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

Testattava valmiste: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjiin mahaan.

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

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

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

Imeytyminen

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

Emtrisitabiini imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annostelusta. Kahdellakymmenellä HIV-positiivisella toistuvia emtrisitabiiniansioita suun kautta saaneella potilaalla C_{max} oli 1,8 ± 0,7 µg/ml (keskiarvo ± SD) (39 % CV), vakaan tilan C_{min} oli 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) ja AUC oli 10,0 ± 3,1 µg·h/ml (31 %) annosvälin ollessa 24 tuntia.

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

Ruoan vaikutus

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

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

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

Jakautuminen

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

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

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

Emtrisitabiini metaboloituu vain vähäisessä määrin. Emtrisitabiinin biotransformaation aikana sen tioliosio oksidoituu 3'-sulfoksididiastereomeereiksi (noin 9 % annoksesta) ja konjugoituu glukuronihapon kanssa, jonka seurauksena muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet lääkevalmisteiden biotransformaatioon osallistuvien tärkeiden ihmisen CYP-isoformien välityksellä tapahtuvaa lääkevalmisteiden metaboliaa *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 kuvatus 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/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu imeväisillä eikä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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 %).

Efavirensin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus efavirensialtistukseen lienee kuitenkin lähes olematon, sillä alle 1 % efavirensiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3), eikä sitä suositella potilaille, jotka sairastavat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Efavirensilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa puoliintumisaika kaksinkertaistui ainoalla tutkitulla vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-Turcotte luokka C) sairastaneella potilaalla, joten huomattavasti voimakkaampaa kumulaatiota saattaa esiintyä. Efavirensin toistuvan annoksen tutkimuksessa ei esiintynyt merkitsevää vaikutusta efavirensin 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) efavirensin 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-potilailla.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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 lääkettä. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden (bone mineral density, BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat ≥ 5 -kertaisia verrattuna pediatrien tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen (≥ 40 -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

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

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisissa 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 genotoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna aineosilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriummetabisulfiitti (E223)
Laktoosimonohydraatti
Rautaoksidi, punainen (E172)

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
30 tabletin purkkipakkaukset: Käytä 60 päivän sisällä avaamisesta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

OPA-/alumiini-/PE-/HDPE-/alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 tai 90 tablettia.
Yksittäispakattu OPA-/alumiini-/PE-/HDPE-/alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 x 1,
90 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003
EU/1/17/1222/004
EU/1/17/1222/005
EU/1/17/1222/006
EU/1/17/1222/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24 toukokuuta 2022

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)

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

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

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

Lääkevalmisteiden 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: valmisteyhteenvedo, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA ETIKETTI (PURKKI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriummetabisulfiittia ja laktoosimonohydraattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

[Vain ulkopakkauksessa]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

<30 tabletin purkit:> Käytä avattu pakkaus 60 päivän sisällä.

<vain 30 tabletin pahvipakkaus>

Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

[Vain ulkopakkauksessa]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPURKKIPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA (SINISEN LAATIKON KANSSA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriummetabisulfiittia ja laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Käytä avattu pakkaus 60 päivän sisällä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1222/002

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPURKKIPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA (ILMAN SINISTÄ LAATIKKOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriummetabisulfiittia ja laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Käytä avattu pakkaus 60 päivän sisällä.

Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1222/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSELLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriummetabisulfiittia ja laktoosimonohydraattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1222/004 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1222/005 90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1222/006 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/17/1222/007 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

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

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan on 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. Hoitoa ei tule käyttää, jos aikaisempi HIV-lääkitys on johtanut hoidon epäonnistumiseen.

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

Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta:

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

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

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

- **jos sinulla on sydänsairaus, kuten poikkeava sähköinen signaali, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi.**
 - **jos sinulla on aiemmin ollut psyyken sairauksia**, kuten masennusta tai olet ollut alkoholin tai päihteiden 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 (epileptikohtauksia)** tai käytät epilepsialääkitystä kuten karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin on ehkä tarkistettava epilepsialääkkeen pitoisuudet veressäsi siltä varalta, että Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vaikuttaa niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialääkettä.
 - **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi krooninen aktiivinen hepatiitti.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksasairauksien riski on suurempi, jos retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saavalla potilaalla on maksasairaus kuten krooninen B- tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi tai saattaa vaihtaa lääkkeesi toiseen. **Jos sinulla on vaikea maksasairaus, älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta** (ks. edellä kohdassa 2, *Älä ota Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta*).
- Jos sinulla on B-hepatiitti-infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta, tenofoviirisoproksiili ja emtrisitabiini, tehoavat jossakin määrin B-hepatiitti-virukseen, joskaan emtrisitabiiniä ei ole virallisesti hyväksytty B-hepatiitti-infektion hoitoon. Hepatiitin oireet saattavat pahentua Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon lopettamisen jälkeen. Lääkäri saattaa tällöin tehdä säännöllisin välein verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi (ks. kohta 3, Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen ottamisen).
- Riippumatta siitä, onko sinulla ollut maksasairaus, lääkäri harkitsee säännöllisiä verikokeita maksatoiminnan tarkistamiseksi.
 - **jos olet yli 65-vuotias.** Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoitoa ei ole tutkittu riittävässä määrin. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle määrätään Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoitoa, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- **Kun aloitat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -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 Mylan voi aiheuttaa ihottumaa. Jos huomaat merkkejä vaikeasta ihottumasta, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin. Jos sinulla oli ihottumaa jonkin muun NNRTI- lääkityksen aikana, ihottuman riski voi olla kohdallasi tavallista suurempi myös Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon aikana.
- **joitain merkkejä tulehduksista tai infektioista.** Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aiemmin esiintynyt opportunistisia infektioita, voi kehittyä tulehduksen merkkejä ja oireita aiemmista infektioista johtuen pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita olet saattanut sairastaa ilman selviä oireita. Jos huomaat mitään infektion merkkejä, kerro niistä heti lääkärille.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon 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.

- **luuston liittyvät häiriöt.** 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, särty ja kivut (etenkin lonkassa, polvessa ja olkapäässä) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat mitään näistä oireista, kerro niistä lääkärille.

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

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

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei tunneta hyvin.

Kerro lääkärille, jos tiedät, että sinulla on osteoporoosi. Osteoporoosipotilailla on suurentunut murtumariski.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

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

- **Didanosinia sisältävät lääkkeet (HIV-infektion hoitoon):** Jos Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käytetään didanosinia sisältävien muiden viruslääkkeiden kanssa, veren 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:** elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmä, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmä, sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmä tai sofosbuviirin, velpastaviirin ja voksilapreviirin yhdistelmä.
- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää statiinien pitoisuuksia veressä. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannosten muuttamista.
- **Kouristusten/kohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää epilepsialääkkeen pitoisuuksia veressä. Karbamatsepiini saattaa pienentää Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen sisältämän efavirentsin määrää veressä. Lääkärin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialäkettä.

- **Bakteeri-infektioiden**, kuten tuberkuloosin ja AIDSiin liittyvien Mycobacterium avium -infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkärin on ehkä harkittava annoksen muuttamista tai jonkin vaihtoehdoisen antibiootin määräämistä. Lääkäri voi myös harkita ylimääräisen efavirensiannoksen antamista HIV-infektiosi hoitoon.
- **Sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (sienilääkkeet):** itrakonatsoli tai posakonatsoli. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää itrakonatsolin tai posakonatsolin pitoisuuksia veressä. Lääkärin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle jotakin muuta sienilääkettä.
- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:** atovakvoni/proguaniili tai artemeetteri/lumefantriini. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa pienentää atovakvonin/proguaniilin tai artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia veressä.
- **Pratsikvanteeli**, loismatoinfektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, injektio- tai implantaatio-ehkäisy (esim. Depo-Provera) tai ehkäisyimplantaatti (esim. Implanon):** Käytä lisäksi jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta *Raskaus ja imetys*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen aineosaa, efavirensia, käyttäviä naisia on tullut raskaaksi, vaikka heillä on ollut ehkäisyimplantaatti. Efavirensihoidon ei kuitenkaan ole todettu olevan syy ehkäisyntekniikan pettämiseen.
- **Sertraliini**, masennuslääke, sillä lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Metamitsoli**, kipu- ja kuumelääke.
- **Bupropioni**, masennuslääke tai tupakoinnin lopettamisen avuksi tarkoitettu lääke, sillä lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa bupropioniannostasi.
- **Diltiatseemi tai samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiuminestäjät):** lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa kalsiuminestäjän annosta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -hoidon alussa.
- **Lääkkeet, joita käytetään estämään elinsiirteiden hyljintää (ns. immunosuppressiiviset lääkkeaineet),** esimerkiksi siklosporiini, sirolimuusi tai takrolimuusi. Kun aloitat tai lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen käyttämisen, lääkäri seuraa tarkasti immunosuppressiivisen lääkkeaineen pitoisuutta plasmassasi ja saattaa joutua muuttamaan lääkkeen annostusta.
- **Varfariini tai asenokumaroli** (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä): lääkäri saattaa olla tarpeen muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu-utteet** (rohdosvalmiste).

Raskaus ja imetys

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

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

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

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

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

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Jos olet ottanut Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta 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 Mylan -hoidon aikana.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen sisältämät aineet voivat kulkeutua rintamaidon kautta lapseen ja aiheuttaa lapselle vakavaa vahinkoa.

Naisille, joilla on HIV, **ei suositella** imettämistä, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää natriumia ja laktoosia

Tämä lääke sisältää 7,5 mg natriummetabisulfiittia per tabletti, joka voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja. Lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Yksi tabletti sisältää lisäksi 105,5 mg laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jonkin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmistetta käytetään

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

Suosittelun annos on:

Yksi tabletti vuorokaudessa suun kautta. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tulee ottaa tyhjään mahaan (eli 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 Mylan -tabletti kokonaisuutena veden kera.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jos lopetat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -valmisteen oton

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

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

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kuten kaikki lääkkeet, 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
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu.

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

Muita mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia

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

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

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

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

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

- maksan vajaatoiminta, joka joissakin tapauksissa johtaa kuolemaan tai maksansiirtoon. Useimmat tapaukset sattuivat potilaille, joilla oli jo maksasairaus, mutta muutamia tapauksia on raportoitu potilailla, joilla ei ollut entuudestaan mitään maksasairautta.
- munuaistulehdus, runsasvirtaisuus ja janon tunne
- selkäkipu, joka johtuu munuaissairauksista, kuten munuaisten vajaatoiminnasta. Lääkäri saattaa tehdä verikokeita munuaisten toiminnan selvittämiseksi.

- luiden pehmeneminen (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), joka voi johtua munuaisten tubulussolujen vaurioitumisesta
- rasvamaksa

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

Yleisimmät haittavaikutukset

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

- veren fosfaattiarvojen pienenemistä
- veren kreatiiniakinaasiarvojen suurenemista, mikä voi aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta

Muut mahdolliset vaikutukset

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

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

Tutkimuksissa voidaan havaita myös:

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

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

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

- 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 Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

30 tabletin purkkipakkaukset: Kirjoita purkin avauspäivämäärä tarraan ja/tai pahvipakkaukseen sille varattuun paikkaan. Käytä 60 päivän sisällä avaamisesta.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat efavirensi, emtricitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Yksi kalvopäällysteinen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan -tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (maleaattina).
- Kalvopäällysteisen tabletin muut aineet ovat kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriummetabisulfiitti (E223), laktoosimonohydraatti ja punainen rautaoksidi (E172).
- Tämä lääke sisältää natriummetabisulfiittia (E223) ja laktoosia. Ks. kohta 2.
- Tabletin kalvopäällysteen muut aineet ovat keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), makrogoli, poly(vinyylialkoholi), talkki ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkausko (koot)

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

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

Lääke on saatavilla läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät joko 30 tai 90 tablettia, sekä yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät joko 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Viatrias Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatrias Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrias Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatrias AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatrias d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrias OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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