

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Padviram 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 (vastaten 300,6 mg tenofoviiridisoproksiilisukkinaattia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunaiset, kapselinmuotoiset ja kalvopäällysteiset, noin 11 mm x 22 mm:n kokoiset tabletit, jotka ovat molemmilta puolilta sileät.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Padviram 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 merkittävästi resistenssiä jollekin Padviram-valmisteen kolmesta vaikuttavasta aineesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiilyhdistelmän ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon eduista ei ole näyttöä.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava tämä hoito.

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on yksi Padviram-tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa.

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

On suositeltavaa, että Padviram otetaan tyhjiin mahaan, sillä ruoka voi suurentaa efavirensialtistusta ja johtaa mahdollisesti haittavaikutusten lisääntymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). On suositeltavaa ottaa lääke nukkumaanmenon yhteydessä, sillä tämä parantaa efavirensihoidon siedettävyyttä hermostoon kohdistuvien haittavaikutusten suhteen (ks. kohta 4.8).

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

Tapauksissa, joissa jonkin Padviram-valmisteen vaikuttavan aineen käyttö tulee lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Jos Padviram-hoito lopetetaan, efavirensin pitkä puoliintumisaika (ks. kohta 5.2) ja tenofoviirin ja emtrisitabiinin pitkät solunsisäiset puoliintumisajat on huomioitava. Näissä arvoissa esiintyvän yksilöllisen vaihtelun vuoksi ja resistenssin kehittymisriskin vuoksi tällöin on tutustuttava HIV-infektion hoitosuosituksiin ja otettava huomioon myös hoidon lopettamiseen johtaneet syyt.

Annosmuutokset: jos Padviram-valmistetta käytetään samanaikaisesti rifampisiin kanssa potilaille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, voidaan harkita efavirensiannoksen suurentamista 200 milligrammalla vuorokaudessa (yhteensä 800 mg/vrk) (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Ääkkäät potilaat

Padviram-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa ääkkäitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Padviram-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Potilailla, joilla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annosväliä on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Jos HIV-positiivinen potilas, jolla on myös hepatiitti B -virusinfektio (HBV-infektio), lopettaa Padviram-hoidon, häntä on seurattava tarkoin hepatiitin pahenemiseen viittaavien merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Padviram-tabletit on nieltävä kokonaisuina veden kera kerran vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Samanaikainen käyttö vorikonatsolin kanssa. Efavirensi vähentää merkittävästi vorikonatsolipitoisuuksia plasmassa, ja vorikonatsoli puolestaan suurentaa merkittävässä määrin efavirensipitoisuuksia plasmassa. Koska Padviram on ns. kiinteä yhdistelmävalmiste, sen efavirensiannosta ei voida muuttaa (ks. kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Padviram on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviirisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tätä valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirensia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon takia (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiini johdoksia, kuten lamivudiinia, joten Padviram-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Padviram-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Padviram-valmisteen ja didanosiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, sillä tenofoviirisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiinin kanssa suurentaa merkittävästi didanosiinialtistusta. Tämä voi suurentaa didanosiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohapposidoosia.

Padviram-valmisteen ja sofosbuviriin/velpatasviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä plasman velpatasviiripitoisuuksien odotetaan pienenevän, kun sitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa. Tämä heikentää sofosbuviriin/velpatasviirin terapeuttista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviirisoproksiiliyhdistelmävalmisteen ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

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

Vaihto proteaasinestäjiin pohjautuvasta antiretroviruslääkityksestä

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että potilailla, joita on hoidettu proteaasinestäjiin pohjautuvalla antiretroviruslääkityksellä, voi hoidon vaihto kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviirisoproksiiliyhdistelmään aiheuttaa hoitovasteen heikkenemistä (ks. kohta 5.1). Näitä potilaita on

seurattava tarkoin mahdollisen viruskuorman nousun ja haittavaikutusten varalta, koska efavirensin turvallisuusprofiili poikkeaa proteaasineistäjien turvallisuusprofiilista.

Opportunistiset infektiot

Padviram-hoitoa tai jotakin muuta retroviruslääkitystä käyttävillä potilailla voi edelleen esiintyä opportunistisia infektoita tai muita HIV-infektion komplikaatioita, joten heidän tulee olla HIV-infektion liitännäissairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin huolellisessa kliinisessä seurannassa.

HIV-tartunnat

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

Ruoan vaikutus

Padviram-valmisteen ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta (ks. kohta 5.2) ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa Padviram tyhjiään mahaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

Maksasairaudet

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviirisoproksiiliyhdistelmävalmisteen farmakokinetiikkaa koskevia tietoja ja sen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on merkitseviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2). Padviram 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 Padviram-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti efavirensin haittavaikutusten, etenkin hermosto-oireiden varalta. Maksasairautta on arvioitava laboratoriotestien avulla säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.2).

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

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

Maksaan liittyvät tapahtumat

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

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

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

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

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

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynaamikatutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviirisoprosiili tehoavat myös hepatiitti B -virukseen, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon. Padviram-hoidon lopettamiseen HIV-positiivisilla potilailla, joilla on myös HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava, akuutti paheneminen. HIV-positiivisia potilaita, joilla on myös HBV-infektio ja jotka lopettavat Padviram-hoidonsa, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotarkoituksella vähintään neljän kuukauden ajan Padviram-hoidon lopettamisen jälkeen. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

Psyykkiset oireet

Efavirensihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia. Vakavien psyykkisten haittojen riski on nähtävästi tavallista suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyyken häiriöitä. Etenkin vaikea masennus on yleisempää potilailla, joilla on anamneesissa masennusta. Myös lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vaikeaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloja ja psykoosin kaltaista käytöstä. Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos heille kehittyy esimerkiksi vaikea masennus, itsemurha-ajatuksia tai psykoosi. 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 annoksena, ilmoitettiin usein esimerkiksi huimauksen, unettomuuden, uneliaisuuden, keskittymisvaikeuksien ja poikkeavien unien kaltaisia haittavaikutuksia. Huimausta havaittiin myös emtrisitabiinilla ja tenofoviirisoprosiililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Emtrisitabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Efavirensiin liittyvät hermosto-oireet alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja ne 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 ennakoita 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, lääkepitoisuuksien säännöllinen seuranta plasmasta voi olla tarpeen. Eräissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että karbamatsepiinin ja efavirensin samanaikainen käyttö pienensi karbamatsepiinipitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on aina noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Padviram-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min). Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin annoksia on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Padviram-valmisteen käyttöä tulee välttää, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Jos Padviram-valmisteen käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten aineiden kanssa (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri, interleukiini-2) on välttämätöntä, munuaistoimintaa on seurattava viikoittain (ks. kohta 4.5).

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuriannoksista tai useista ei-steroidirakenteisista tulehduskipulääkkeistä (NSAID-lääkkeet) muodostuvaa hoitoa potilailla, jotka saavat tenofoviirisoprosiilihoitoa ja joilla on jokin munuaisten toimintahäiriön riskitekijä. Jos Padviram-lääkettä annostellaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa on seurattava riittävästi.

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

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

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

Luustovaikutukset

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

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

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

Ihoreaktiot

Kun kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteen 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 voivat nopeuttaa ihottuman häviämistä. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta, 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 %. Padviram-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkulamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomuutoksia tai kuumetta. Efavirentsin käytöstä on vain rajallisesti kokemusta potilailla, jotka aiemmin ovat lopettaneet muiden NNRTI-luokan retroviruslääkkeiden käytön. Padviram-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on ilmennyt henkeä uhkaava ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) heidän otettuaan NNRTI-läkettä.

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 selvimmin 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-positiivisille potilaille voi CART-hoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen mikrobien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai johtaa oireiden pahenemiseen. Nämä reaktiot kehittyvät tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Esimerkkejä ovat esimerkiksi sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata, ja niiden hoito on aloitettava 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 ilmentua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

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

Potilaat, joilla on tiettyjä HIV-1-viruksen mutaatioita

Padviram-valmisteen käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on HIV-1-virus, jossa on K65R-, M184V/I- tai K103N-mutaatio (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Iäkkäät potilaat

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviirisoproksiiliyhdistelmävalmisteen käyttöä 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 Padviram-valmisteella (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Padviram sisältää efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä lääkkeitä erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös Padviram-valmisteen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksia näillä lääkkeillä on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Padviram on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviirisoproksia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Padviram-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti efavirensia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiinjohdoksia kuten lamivudiinia, joten Padviram-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa. Padviram-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

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

Efavirensialtistus voi suurentua, jos sen kanssa käytetään CYP3A4- tai CYP2B6-entsyymien toimintaa estäviä lääkevalmisteita (esimerkiksi ritonaviiria) tai elintarvikkeita (esimerkiksi greippimehua). Näitä entsyymejä indusoivat aineet tai rohdosvalmisteet (esimerkiksi neidonhiuspuu-uutteet ja mäkikuisma), voivat aiheuttaa efavirensipitoisuuden pienentymistä plasmassa. Mäkikuisman samanaikainen käyttö on vastaaiheista (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 tenofoviirisoproksiaalin potentiaali aiheuttaa CYP-välitteisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa on vähäinen.

Yhteisvaikutus kannabinoideitestein kanssa

Efavirensi ei sitoudu kannabinoidi reseptoreihin. Virtsan kannabinoideitesteissä on ilmoitettu väärää positiivisia tuloksia joissakin seulontatesteissä ei-infektioituneilla henkilöillä ja HIV-positiivisilla potilailla, jotka saivat efavirensia.

Tällaisissa tapauksissa testitulokset suositellaan varmistamaan tarkemmalla menetelmällä, kuten kaasukromatografialla/massaspektrometrialla.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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

Vorikonatsoli: Tavanomaisten efavirensi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Padviram on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Padviram-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Didanosiini: Padviram-valmisteen ja didanosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Sofosbuviri/velpatasviiri: Padviram-valmisteen ja sofosbuviriin/velpatasviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Taulukossa 1 esitetään Padviram-valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta). Jos 90 % luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

Taulukko 1: Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteen tai sen yksittäisten vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteterapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Padviram-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Padviram = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteasainestäjät		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (300 mg x 1/100 mg x 1/245 mg x 1)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42–↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50–↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46–↑ 10) Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.	Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Padviram-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1/100 mg x 1/600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔* (↓ 9 %–↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8–↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31–↓ 51)	

Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1/ 200 mg x 1/600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔*/** (↓ 10 %-↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 %-↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16-↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöön annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C _{min} - arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin. Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.	
Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2*/100 mg x 2/600 mg x 1) *suositeltua pienemmät annokset; samantapaisia löydöksiä odotetaan suositelluilla annoksilla.	Darunaviiri: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4-estyminen)	Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän käyttö yhdessä 800/100 mg darunaviirin/ritonaviirin kanssa kerran päivässä saattaa johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C _{min} -arvoon. Jos Padviram- valmistetta on käytettävä yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, on käytettävä hoitoa, jossa annetaan 600/100 mg darunaviiriä/ritonaviiriä kaksi kertaa päivässä.
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri- disoproksiili (300 mg x 2*/100 mg x 2/245 mg x 1) *suositeltua pienempi annos	Darunaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37 %	Darunaviiriä/ritonaviiriä tulee käyttää varoen yhdessä Padviram- valmisteen kanssa. Ks. kohta ritonaviiri alla. Munuaistoiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen, etenkin potilailla, joilla on systeminen sairaus tai munuaistauti sekä munuaistoksisia aineita käyttävillä potilailla.
Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eri eliminaatioreittien vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Padviram-valmistetta ja fosamprenaviiriä/ritonaviiriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Ks. kohta ritonaviiri alla.
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinaviiri: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Indinaviirialistuksen havaittiin pienenevän vastaavasti, kun indinaviiriä käytettiin 1 000 mg annoksina aina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1 (CYP3A4-induktio). Efavirentsin käyttö yhdessä pieni-	Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmä- valmisteiden ja indinaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Havaittujen farmakokineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan sekä Padviram-valmisteiden sisältämää efavirentsiä että indinaviiriä sisältävää hoitoa.

	annoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasimestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta alla.	
Indinaviiri/emtrisitabiini (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinaviiri/tenofoviiridisoproksiili (800 mg aina 8 h välein/245 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri- disoproksiili (400 mg x 2/100 mg x 2/245 mg x 1)	Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25–↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37–↑ 66) Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriötä.	Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteen ja lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja Padviramvalmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraaliliuos/efavirensi	Lopinaviirialtistus pieneni huomattavasti, jolloin lopinaviirin/ritonaviirin annostusta oli muutettava. Kun lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) käytettiin 533 mg/133 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa yhdessä efavirensin ja kahden NRTI- lääkkeen kanssa, saavutetut lopinaviiripitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) annoksina 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirensia (historialliset tiedot).	
Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit/efavirensi (400/100 mg x 2/600 mg x 1) (500/125 mg x 2/600 mg x 1)	Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 % Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirensia. Lopinaviirin/ritonaviirin annostusta on muutettava, kun sitä annetaan efavirensin kanssa. Efavirensin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasimestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	

Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/efavirentsi (500 x 2/600 x 1)	<p>Ritonaviiri: AUC aamuisin: ↑ 18 % (↑ 6–↑ 33) AUC iltaisin: ↔ C_{max} aamuisin: ↑ 24 % (↑ 12–↑ 38) C_{max} iltaisin: ↔ C_{min} aamuisin: ↑ 42 % (↑ 9–↑ 86) C_{min} iltaisin: ↑ 24 % (↑ 3–↑ 50)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10–↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4–↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7–↑ 46) (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen)</p> <p>Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg x 2 tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (potilailla esiintyi esimerkiksi huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.) Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	Ritonaviirin (600 mg) ja Padviram-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos kiinteää efavirentsi-, emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiihydistelmävalmistetta käytetään pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, efavirentsin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen on otettava huomioon. Syynä on mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus.
Ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/tenofoviiridisoproksii	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasinestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	Padviram-valmisteen ja sakinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Sakinaviirin/ritonaviirin ja Padviram-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasinestäjänä yhdessä Padviram-valmisteen kanssa ei suositella.
Sakinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksii	Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiiä käytettiin samanaikaisesti ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin kanssa.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
CCR5-antagonisti		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg x 2/600 mg x 1)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38–↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37–↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei ole mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	Ks. maravirokivalmisteen valmisteyhteenveto
Maraviroki/tenofoviiridisoproksii (300 mg x 2/245 mg x 1)	Maraviroki: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiripitoisuuksia ei ole mitattu, oletettavasti ei vaikutusta.	
Maraviroki/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Integraasientsyminestäjä		

Raltegraviiri/efavirensi (400 mg kerta-annos / -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Padviram-valmistetta ja raltegraviiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Raltegraviiri/tenofoviiridisoproksiili (400 mg x 2 / -)	Raltegraviiri: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (yhteisvaikutusmekanismi ei tiedossa) Tenofoviiri: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegraviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
NRTI- ja NNRTI-lääkkeet		
NRTI-lääkkeet/efavirensi	Efavirensilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden NRTI-lääkkeiden kuin lamivudiinin, tsidovudiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kanssa. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä todennäköisesti esiinny, sillä NRTI-lääkkeet eliminoituvat eri reittiä kuin efavirensi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Lamivudiinin ja Padviram- valmisteen sisältämän emtrisitabiinin samankaltaisuudesta johtuen Padviram-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.4).
NNRTI-lääkkeet/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen käytöstä ei ole ollut hyötyä tehon ja turvallisuuden kannalta, joten Padviram-valmisteen ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosiiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiiinin kanssa suurentaa systeemistä didanosiiinialtistusta 40–60 %. Tämä voi suurentaa didanosiiinin käyttöön liittyvien hättävien vaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia. Tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiiinin (400 mg/vrk) kanssa pienensi CD4- soluarvoja merkittävästi. Syynä voi olla solunsisäinen yhteisvaikutus, joka suurentaa fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiiinin määrää. Kun tenofoviiridisoproksiili-hoidon yhteydessä on käytetty pienempää didanosiiiniannosta (250 mg), hoidon virologisten epäonnistumisprosenttien on ilmoitettu suurentuneen useita tutkittuja yhdistelmiä käytettäessä.	Padviram-valmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Didanosiiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Didanosiiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Bosepreviiri/efavirensi (800 mg aina 8 h välein /600 mg x 1)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 %	Bosepreviirin pohjapitoisuudet plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirensin, eli kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmä-

	<p>Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C_{max}: ↔ 11 % (CYP3A-induktio - vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.</p>	<p>valmisteen aineosan kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin pohjajapitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24)</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14–↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Padviram-valmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän plasman velpatasviiripitoisuuksia. Padviram-valmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

	Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143)	
Sofosbuviri (400 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)	Sofosbuviri: 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} : ↔	Padviram-valmistetta ja sofosbuviriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Telapreviiri/efavirentsi (1 125 mg aina 8 h välein/600 mg x 1)	Telapreviiri (suhteutettu annokseen 750 mg aina 8 h välein): AUC: ↓ 18 % (↓ 8–↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3–↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14–↓ 34) Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10–↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15–↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1–↓ 19) (CYP3A-induktio efavirentsilla)	Jos Padviram-valmistetta ja telapreviiriä käytetään samanaikaisesti, telapreviirin annoksen tulee olla 1 125 mg aina 8 h välein.
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1/600 mg x 1)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67–↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46–↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88–↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa. (CYP3A4-induktio)	Simepreviirin samanaikainen käyttö efavirentsin, Padviram- valmisteen aineosan kanssa, johti merkittävästi vähentyneisiin simepreviiripitoisuuksiin plasmassa johtuen efavirentsin CYP3A-induktiosta, mikä voi johtaa simepreviirin terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Simepreviirin samanaikaista käyttöä Padviram-valmisteen kanssa ei suositella.
Simepreviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä simepreviiri ja emtrisitabiini eliminoituvat eri reittejä.	
Simepreviiri/tenofoviiridisoproksiili	Simepreviiri:	

(150 mg x 1/245 mg x 1)	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.</p>	
Antibiootit		
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg x 2/400 mg x 1)	<p>Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 – ↓ 46) C_{max}: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35)</p> <p>Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C_{max}: ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-induktio)</p> <p>46 prosentille HIV-negatiivisista vapaaehtoisista, jotka saivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä, kehittyi ihottumaa.</p>	Klaritromysiinin plasmapitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta. Klaritromysiinin sijasta voidaan harkita muita vaihtoehtoja (esim. atsitromysiiniä). Muiden makrolidiantibioottien, esimerkiksi erytromysiinin, käyttöä yhdessä kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiihydistelmävalmisteen kanssa ei ole tutkittu.
Klaritromysiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Klaritromysiini/tenofoviiri-disoproksiiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 – ↓ 47) C_{max}: ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) C_{min}: ↓ 45 % (↓ 31 – ↓ 56)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12 % (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-induktio)</p>	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50 %, jos potilas käyttää samanaikaisesti Padviram- valmistetta. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista tulee harkita, jos rifabutiinia otetaan 2–3 kertaa viikossa yhdessä Padviram-valmisteen kanssa. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).
Rifabutiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifabutiini/tenofoviiridisoproksiiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 – ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)</p>	Jos Padviram-valmistetta käytetään rifampisiinin kanssa potilailla, jotka painavat 50 kg tai enemmän, suurentamalla efavirentsiannosta 200 mg/vrk (annos yhteensä 800 mg/vrk) saatetaan saavuttaa samanlainen altistus kuin käytettäessä 600 mg/vrk efavirentsiannoksia ilman rifampisiinia. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiinin annostusta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Padviram- valmisteen kanssa.
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiiili (600 mg x 1/245 mg x 1)	<p>Rifampisiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2/600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21–↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20–↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27–↓ 58) (itakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-itakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14–↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12–↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18–↓ 60) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Koska itrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa käytettäessä Padviram-valmisteen kanssa, tulee jonkin muun sienilääkkeen käyttöä harkita.
Itrakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Itrakonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/efavirentsi (- / 400 mg x 1)	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G-induktio)	Posakonatsolin ja Padviram-valmisteen samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos hyöty potilaalle on suurempi kuin riski.
Posakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Posakonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2/400 mg x 1)	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).	Padviram on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Padviram-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.
Vorikonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Malarialääkkeet		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, 6 neljän tabletin annosta, kukin 3 päivän aikana/600 mg x 1)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Koska artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin alentuneet pitoisuudet voivat johtaa malarialääkkeiden tehon heikkenemiseen, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä Padviram- ja artemeetteri- / lumefantriinitabletteja samanaikaisesti.

Artemetteri/lumefantriini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Artemetteri/lumefantriini/ tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguanilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos / 600 mg x 1)	Atovakvoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62–↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20–↓ 61) Proguanili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7–↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakvonin/proguaniliin samanaikaista käyttöä Padviram- valmisteen kanssa pitää välttää aina kun mahdollista.
Atovakvoni ja proguanilihydrokloridi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atovakvoni ja proguanilihydrokloridi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg x 1/600 mg x 1)	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 pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6- induktio) Efavirentsin ja karbamatsepiinin samanaikaista käyttöä, kun jompaa- kumpaa lääkettä käytetään suurempina annoksina, ei ole tutkittu.	Padviram-valmisteen ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä ei voida antaa annos suosituksia. Jonkin muun epilepsialääkkeen käyttöä tulee harkita. Karbamatsepiinipitoisuuksia plasmassa tulee seurata säännöllisesti.
Karbamatsepiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Karbamatsepiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialäkkeet	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Efavirentsi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialäkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Jos Padviram-valmistetta käytetään samanaikaisesti jonkin CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialääkkeen kanssa, epilepsialäkkeen pitoisuudet potilaan elimistössä tulee määrittää säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg x 2/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkittävää vaikutusta efavirentsin farmakokinetiikkaan. Rajallisten tietojen perusteella ei kliinisesti merkittävää vaikutusta valproiinihapon farmakokinetiikkaan.	Padviram-valmistetta ja valproiinihappoa voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Potilaita tulee seurata kouristuskohtausten hallitsemiseksi.
Valproiinihappo/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Valproiinihappo/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat ainoastaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile efavirentsin	Padviram-valmistetta ja vigabatriinia tai gabapentiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.

	kanssa samoista metaboliaentsyyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	
Vigabatriini/emtrisitabiini Gabapentiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/tenofoviiridisoproksiili Gabapentiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini/efavirensi Asenokumaroli/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirensi saattaa suurentaa tai pienentää varfariinin tai asenokumarolin pitoisuuksia plasmassa ja niiden tehoa.	Jos varfariinia käytetään samanaikaisesti Padviram- valmisteeseen kanssa, varfariinin tai asenokumarolin annosta tulee ehkä muuttaa.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Sertraliini/efavirensi (50 mg x 1/600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27–↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15–↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31–↓ 58) Efavirensi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6–↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Jos sertraliinia käytetään samanaikaisesti Padviram- valmisteeseen kanssa, sertraliiniannosta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella.
Sertraliini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sertraliini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/efavirensi (20 mg x 1/600 mg x 1)	Paroksetiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirensi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Padviram-valmistetta ja paroksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Paroksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili on hyvin samankaltainen kuin paroksetiininkin (molemmat ovat voimakkaita CYP2D6-estäjiä), joten on todennäköistä, että efavirensilla ei ole yhteisvaikutuksia myöskään fluoksetiinin kanssa.	Padviram-valmistetta ja fluoksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Fluoksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirensi [150 mg kerta-annos (depot-muodossa)/ 600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48–↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21–↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20–↑ 80) (CYP2B6-induktio)	Bupropioniannostusta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella mutta bupropionin suositeltua suurinta sallittua annosta ei saa ylittää. Efavirensin kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Bupropioni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Bupropioni/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN LÄÄKKEET		
Kalsiuminestäjät		

Diltiatseemi/efavirensi (240 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55–↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50–↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44–↓ 75)</p> <p>Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59–↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57–↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44–↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7–↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52)</p> <p>Efavirensi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5–↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6–↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1–↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirensin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitsevänä.</p>	Jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti Padviram- valmisteen kanssa, diltiatseemiannosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto).
Diltiatseemi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Diltiatseemi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia efavirensin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Jos efavirensia käytetään yhdessä jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Jos kalsiuminestäjää käytetään samanaikaisesti Padviram- valmisteen kanssa, kalsiuminestäjän annosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
RASVA-ARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirensi (10 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34–↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1–↓ 26)</p> <p>2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13–↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0–↓ 23)</p> <p>4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0–↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9–↓ 51)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21–↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2–↓ 26)</p>	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Padviram-valmisteen kanssa (ks. kyseisen atorvastatiinin valmisteyhteenveto).
Atorvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Atorvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Pravastatiini/efavirensi (40 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26–↓ 57) C_{max}: ↓ 18 % (↓ 59–↑ 12)</p>	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Pravastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään

Pravastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	samanaikaisesti Padviram-valmisteen kanssa (ks. kyseisen pravastatiinin valmisteyhteenveto).
Pravastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Simvastatiini/efavirensi (40 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62–↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63–↓ 79)</p> <p>Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39–↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32–↓ 58)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52–↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55–↓ 78) (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirensin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirensin AUC- eikä C_{max}-arvoihin.</p>	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti Padviram-valmisteen kanssa (ks. kyseisen simvastatiinin valmisteyhteenveto).
Simvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Simvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Rosuvastatiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini erittyy pääosin muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten yhteisvaikutukset efavirensin kanssa eivät ole todennäköisiä.	Padviram-valmistetta ja rosuvastatiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Rosuvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Rosuvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
<p>Suun kautta: Etinyyliestradioli+norgesestimaatti/efavirensi (0,035 mg+0,25 mg x 1/600 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14–↓ 25)</p> <p>Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62–↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39–↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79–↓ 85)</p> <p>Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79–↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77–↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80–↓ 90) (metabolian induktio)</p> <p>Efavirensi: ei kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

Etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili (- /245 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pistos: Depomedroksiprogesteroniasetaatti (DMPA)/efavirensi (150 mg IM kerta-annos DMPA)	3 kuukauden yhteisvaikutustutkimuksessa ei MPA:n farmakokineettisissä parametreissa havaittu merkitseviä eroja verrattaessa efavirensia sisältävää retroviruslääkitystä saavia potilaita sellaisiin potilaisiin, joilla ei ole retroviruslääkitystä. Toiset tutkijat päätyivät samantapaisiin tuloksiin, vaikkakin toisessa tutkimuksessa plasman MPA-pitoisuuksissa ilmeni suurempia eroja. Molemmissa tutkimuksissa efavirensia ja DMPA:ta saavilla potilailla plasman progesteronipitoisuus pysyi alhaisena ovulaation suppressiosta johtuen.	Saatavilla olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
DMPA/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
DMPA/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Implantaatti: Etonogestreeli/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Etonogestreelin heikentynyttä altistusta voidaan odottaa (CYP3A4- induktio). Markkinoille tulon jälkeen on satunnaisesti ilmoitettu etonogestreeliehkäisyn pettämisestä potilailla, jotka käyttävät efavirensia.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etonogestreeli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Etonogestreeli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressiiviset lääkeaineet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi/efavirensi)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressiivisen lääkeaineen altistusta ↓ saattaa esiintyä (CYP3A4-induktio). Kyseisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden ei odoteta vaikuttavan efavirensialtistukseen	Immunosuppressiivisen lääkeaineen annosten muuttaminen saattaa olla tarpeellista. Immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin kahden viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet) on suositeltavaa Padviram-hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.
Takrolimuusi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (0,1 mg/kg x 1/200 mg/245 mg x 1)	Takrolimuusi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviiridisoproksiili: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

OPIOIDIT		
Metadoni/efavirentsi (35–100 mg x 1/600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33–↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25–↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisilla suonensisäisten huumeiden käyttäjillä tehdyssä tutkimuksessa efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö pienensi plasman metadonipitoisuuksia ja johti opiaattien vieroitusoireiden kehittymiseen. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden lievittämiseksi.	Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti metadonia ja Padviram-valmistetta, tulee seurata vieroitusoireiden varalta, ja heidän metadoniannostaan tulee suurentaa tarpeen mukaan vieroitusoireiden lievittämiseksi.
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili (40-110 mg x 1/245 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Buprenorfiinialistuksen pienentymisestä huolimatta potilailla ei esiintynyt vieroitusoireita. Buprenorfiinin annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa käytettäessä sitä samanaikaisesti Padviram- valmisteen kanssa.
Buprenorfiini/naloksoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

¹ Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Padviram-hoitoa käyttävien naisten on vältettävä raskaaksi tulemistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee tehdä raskaustesti ennen Padviram-hoidon aloittamista.

Ehkäisy miehille ja naisille

Muiden ehkäisy menetelmien (kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, ks. kohta 4.5) lisäksi Padviram-hoidon aikana on aina käytettävä jotakin estemenetelmää.

Efavirentsin puoliintumisaika on pitkä, joten on suositeltavaa käyttää riittävää ehkäisyä 12 viikon ajan Padviram-hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Efavirentsi: Seitsemän retrospektiivistä raporttia löydöksistä on ollut yhtäpitäviä hermostoputken poikkeavuuden kanssa, mukaan lukien meningomyelosee. Kaikissa näissä tapauksissa äidit altistuivat efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (pois lukien efavirentsiä kiinteänä kombinaationa sisältävät tablettivalmisteet). Lisäksi kiinteänä kombinaationa efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältävillä tableteilla on raportoitu kaksi tapausta (yksi prospektiivinen ja yksi retrospektiivinen), joihin liittyi hermostoputken poikkeavuuden kanssa yhtäpitäviä tapahtumia. Näiden tapausten syy-yhteyttä efavirentsin käyttöön ei ole osoitettu ja niiden syytekijä on tuntematon. Koska hermostoputken poikkeavuus syntyy sikiönkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (aikana jolloin hermostoputki sulkeutuu), tämä mahdollinen riski koskisi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana efavirentsilä 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 synnynnäisten poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyypiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirentsiä sisältämättömille hoidoille altistuneilla lapsilla sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5 - 1 tapausta 1 000:ta elävänä syntynyttä kohden.

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

Emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili: Kohtalaisen laajat tiedot (300 - 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).

Padviram-valmistetta 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. Sen vuoksi Padviram-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

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

Hedelmällisyys

Tietoja kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältäneen hoidon aikana on kuitenkin ilmoitettu huimausta. 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

Efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää on tutkittu 460 potilaalla joko kiinteänä yhdistelmätablettina (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 kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmään, 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 multiforme*, 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, munuaisten vajaatoimintaa ja proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luun poikkeavuuksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan Padviram-valmistetta saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

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

Padviram-valmisteen antaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirentsi-altistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Haittavaikutustaulukko

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

Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän käyttöön liitetyt haittavaikutukset: Tutkimuksessa AI266073 (yli 48 viikkoa; n = 203) raportoidut, hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset, joiden katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmään ja joita ei ole liitetty johonkin yksittäiseen, kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän sisältämään vaikuttavaan aineeseen ovat esim:

Yleiset:

- ruokahaluttomuus

Melko harvinaiset:

- kuiva suu
- sekava puhe
- lisääntynyt ruokahalu
- heikentynyt libido
- lihaskipu

Taulukko 2: Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiliiyhdistelmän käyttöön liittyvät haittavaikutukset lueteltuina sen vaikuttavan aineen (niiden vaikuttavien aineiden) mukaan, josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat.

	Efavirensi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>			
Yleiset		neutropenia	
Melko harvinaiset		anemia ¹	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>			
Yleiset		allergiset reaktiot	
Melko harvinaiset	yliherkkyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>			
Hyvin yleiset			hypofosfatemia ²
Yleiset	hypertriglyseridemia ³	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset	hyperkolesterolemia ³		hypokalemia ²
Harvinaiset			maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>			
Yleiset	masennus (vaikeaa 1,6%:lla) ³ , ahdistuneisuus ³ , poikkeavat unet ³ , unettomuus ³	poikkeavat unet, unettomuus	
Melko harvinaiset	itsemurhayritykset ³ , itsemurha-ajatukset ³ , psykoosi ³ , mania ³ , vainoharhat ³ , aistiharhat ³ , euforia ³ , tunnelabiilius ³ , sekavuustilat ³ , aggressio ³		
Harvinaiset	itsemurhat ^{3,4} , harhaluulot ^{3,4} , neuroosi ^{3,4}		
<i>Hermosto:</i>			
Hyvin yleiset		päänsärky	huimaus
Yleiset	Pikkuaiivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt ³ , uneliaisuus (2,0%) ³ , päänsärky (5,7%) ³ , tarkkaavuushäiriöt (3,6%) ³ , huimaus (8,5%) ³	huimaus	päänsärky
Melko harvinaiset	kouristukset ³ , amnesia ³ , ajattelun poikkeavuudet ³ , ataksia ³ , koordinaatiohäiriöt ³ , agitaatio ³ , vapina		
<i>Silmät:</i>			
Melko harvinaiset	näön hämärtyminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>			
Melko harvinaiset	tinnitus, kierto huimaus		
<i>Verisuonisto:</i>			
Melko harvinaiset	punastuminen		
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>			
Hyvin yleiset		ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	amylaasiarvojen suureneminen, myös haiman amylaasiarvojen suureneminen, seerumin	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat

		lipaasiarvojen suureneminen, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	
Melko harvinaiset	haimatulehdus		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>			
Yleiset	ASAT-arvon suurentuminen, ALAT-arvon suurentuminen, gammaglutamyylitransferraasi (GGT)-arvon suurentuminen	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	transaminaasiarvojen suureneminen
Melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus		
Harvinaiset	maksan vajaatoiminta ^{3,4}		maksan steatoosi, maksatulehdus
<i>Iho ja ihonalainen kudosis:</i>			
Hyvin yleiset	ihottuma (keskivaikeavaikea, 11,6 %, kaikki vaikeusasteet, 18 %) ³		ihottuma
Yleiset	kutina	vesirakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) ¹	
Melko harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme ³ , vaikea ihottuma (< 1 %)	angioedeema ⁴	
Harvinaiset	allerginen valoihottuma		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>			
Hyvin yleiset		suurentuneet kreatiini-kinaasiarvot	
Melko harvinaiset			rabdomyolyyysi ² , lihasheikkous ²
Harvinaiset			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{2,4} , myopatia ²
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>			
Melko harvinaiset			kreatiniiniarvojen suureneminen, valkuaisvirtsaus, proksimaalisten munuaistubulusten vaurio (mm. Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset			munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti munuaistubulusten nekroosi, munuaistulehdus (mm. akuutti interstitiaalinen nefriitti) ⁴ , munuaisperäinen diabetes insipidus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>			
Melko harvinaiset	gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>			

Hyvin yleiset			voimattomuus
Yleiset	väsytys	kipu, voimattomuus	

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

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

³ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Psyykkiset oireet: Taulukon 2 efavirentsisarakkeessa mainittujen vakavien psyykkisten häiriöiden riski vaikuttaa olevan suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyykkisiä häiriöitä.

Hermosto-oireet: Efavirentsin, yhden Padviram-valmisteiden vaikuttavan aineen, aiheuttamat hermosto-oireet ovat yleisiä. Efavirentsilla 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 Padviram-lääkettä 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 vajaatoimintatapauksille, 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 asti.

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

Yhteisvaikutukset didanosiinin kanssa: Padviram-valmisteiden ja didanosiinin samanaikainen annostelu ei ole suositeltavaa, koska se saa aikaan didanosiinin systeemisen altistuksen lisääntymisen 40 - 60 %, mikä saattaa lisätä didanosiinin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohapposidoosia.

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Vaikeasti immuunipuutteisille, HIV-positiivisille potilaille voi CART-hoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on kuitenkin raportoitu 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 pitkälleedennyt 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. Padviram-valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät: Kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviirisoproksiiliyhdistelmää 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 Padviram-valmisteella (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: Koska tenofoviirisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Padviram-valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

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 vastaläkettä efavirensin yliannokselle ei tunneta. Efavirensi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, joten dialyysillä ei todennäköisesti pystytä poistamaan verestä merkitseviä määriä lääkettä.

Enintään 30 % emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta voidaan poistaa hemodialyysin avulla. Ei ole tiedossa, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaaldialyysin 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 merkitsevästi HIV-2:n käänteiskopioijaentsyymiä eikä solujen DNA-polymeraaseja (α , β , γ tai δ). Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

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

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

Antiviraalinen teho *in vitro*

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

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

Resistenssi

Efavirensiresistenssi voi kehittyä *in vitro*, jolloin seurauksena on yksi tai useampia aminohapposubstituuioita HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä (mm. L100I, V108I, V179D ja Y181C). K103N oli yleisin virusisolaattien käänteiskopioijaentsyymissä havaittu substituuio niillä potilailla, joiden viruskuormassa todettiin rebound-ilmiö (virusmäärä nousi uudelleen oltuaan aiemmin mittaamattomissa) kliinisissä efavirensitutkimuksissa. Substituuioita 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-substituuio 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

proteasainestäjien välisen ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, sillä niiden vaikutus kohdistuu eri entsyymeihin.

Emtrisitabiini- tai tenofoviiriresistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1-positiivisilla potilailla käänteiskopioijaentsyymien M184V- tai M184I-substituution seurauksena (emtrisitabiini) tai K65R-substituution yhteydessä (tenofoviiri). Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I- mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofovirille ja tsidovudiinille. Myös abakaviiri ja didanosiiini voivat aikaansaada K65R-mutaation valikoitumisen, ja sen seurauksena viruksen herkkyys näille lääkkeille ja myös lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofovirille 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 tenofovirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyyden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofovirille.

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

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

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

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

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

	Efavirensi+ emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproksiili (n = 244)		Efavirensi+ lamivudiini/ tsidovudiini (n = 243)	
Resistenssianalyysi viikolla 144	19		31	
Hoidon aikaiset genotyytit	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
TAM2	0	2 (7 %)

* $p < 0,05$; koko efavirensi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmä 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 kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää tyhjään mahaan, havaittiin 3 resistenssitapausta lisää. Kaikki 3 potilasta olivat saaneet lamivudiinin ja tsidovudiinin kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta ja efavirensiä 144 viikon ajan ja vaihtaneet sitten kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmään. Kahdelle potilaalle, joilla oli vahvistettu virologinen rebound-ilmio, kehittyi efavirensi (NNRTI) - resistenssiin liittyviä substituuutioita mukaan lukien K103N, V106V/I/M ja Y188Y/C – käänteiskopioijaentsyymien substituuotit viikolla 240 (96 viikkoa kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoa) ja viikolla 204 (60 viikkoa kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoa). Kolmannella potilaalla oli entuudestaan efavirensi (NNRTI) - resistenssiin liittyviä substituuutioita ja emtrisitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-käänteiskopioijaentsyymien substituuutio kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän jatkovaiheen alkaessa; hänen virologinen vasteensa oli suboptimaalinen ja hänelle kehittyi NRTI-resistensseihin liittyviä K65K/R-, S68N- ja K70K/E-substituuutioita viikolla 180 (36 viikkoa kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoa).

Lisätiedot *in vivo* -resistenssistä Padviram-valmisteen sisältämille yksittäisille vaikuttaville aineille, ks. kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

AI266073-tutkimus oli 48 viikon pituinen avoin, satunnaistettu kliininen tutkimus HIV-positiivisilla potilailla. Siinä verrattiin kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoidon tehoa retroviruslääkitykseen, johon kuului vähintään kaksi nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää (NRTI-lääkettä) ja proteaasimestäjä tai ei-nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä; kuitenkin lääkitys ei sisältänyt kaikkia yhdistelmävalmisteen vaikuttavia aineita (efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia). Kiinteä efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmä 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 kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-,

tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän kolmesta vaikuttavasta aineesta, ja heillä saavutettu virologinen vaste oli säilynyt lähtötilanteeseen mennessä vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaat joko siirtyivät kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoon (N = 203) tai jatkoivat aiemman retroviruslääkityksensä käyttöä (N = 97). 48 viikon tiedot osoittivat, että kun potilaat satunnaistettiin siirtymään kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoon, virologiset vasteprosentit pysyivät hyvinä ja olivat verrattavissa heidän aiempaan hoitoonsa (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: 48 viikon tehokkuustiedot AI266073-tutkimuksesta, jossa kiinteää efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoa annettiin potilaille, jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa käyettäessä

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

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

P: 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 proteaasineistäjillä hoidettujen potilaiden ryhmässä vasteensaaneiden lukumäärä matalampi niillä, jotka olivat vaihtaneet kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoon [92,4 % verrattuna 94,0 % PVV (herkkyysanalyysi) vastaavasti kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoidon- ja SBR-potilaille (SBR, stayed on their baseline regimen); ero (95 % CI) oli -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Edeltävästi NNRTI-hoidettujen ryhmässä kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoito- ja SBR-potilaissa vasteensaaneita oli vastaavasti 98,9 % verrattuna 97,4 %; ero (95 % CI) oli 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

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

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

Edeltävä hoito kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmävalmisteen vaikuttavilla aineilla (n = 299)	Edeltävä hoito NNRTI- lääkkeisiin pohjautuvalla lääkityksellä (n = 104)	Edeltävä hoito proteaasinestäjiin pohjautuvalla lääkityksellä (n = 34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

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

Potilaat, joilla on sekä HIV että HBV

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

Pediatriset potilaat

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa tutkittiin antamalla näitä lääkeaineita eri lääkemuotoina erikseen HIV-positiivisille potilaille. Tutkimuksessa GS-US-177-0105 arvioitiin yhden kalvopäällysteisen kiinteäannoksen efavirensi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmätabletin bioekvivalenssia verrattuna yhden 600 mg kalvopäällysteisen efavirensitabletin, yhden 200 mg kovan emtrisitabiinikapselin ja yhden 245 mg kalvopäällysteisen tenofoviiridisoproksiili-tabletin yhdistelmään. Terveet tutkimushenkilöt ottivat tutkimuksessa yhden kertaannoksen lääkettä tyhjään mahaan (ks. taulukko 6).

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

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

Testi: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjään mahaan.

Viite: yksi 600 mg efavirentsitabletti, yksi 200 mg emtrisitabiinikapseli ja yksi 245 mg tenofoviiridisoproksiiitabletti kerta-annoksena tyhjiin mahaan otettuna.

Testattavasta valmisteesta ja viitevalmisteesta saadut arvot ovat keskiarvoja (vaihtelukerroin %). GMR: geometrinen keskiarvojen suhde (pienemmän neliösumman menetelmällä), CI = luottamusväli

Imeytyminen

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiiista saatavan tenofoviirin oraalinen hyötöosuus oli noin 25 %, kun lääke otettiin tyhjiin mahaan.

Ruoan vaikutus

Ruuan vaikutusta kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini-, tenofoviiridisoproksiiiyhdistelmävalmisteen 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 tenofoviiridisoproksiiia 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.

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

Jakautuminen

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

Emtrisitabiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* < 4-prosenttisesti ja pitoisuuksista riippumatta alueella 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Laskimoon annetun emtrisitabiinin jakautumistilavuus oli noin 1,4 l/kg. Suun kautta annettu emtrisitabiini jakautuu laajalti koko elimistöön. Plasman ja veren pitoisuuksien suhdeluku oli keskimäärin noin 1,0 ja siemennesteen ja plasman pitoisuuksien suhdeluku noin 4,0.

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

Biotransformaatio

Ihmisillä tehdyt tutkimukset ja *in vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, ovat osoittaneet, että efavirentsi metaboloituu pääasiassa CYP-järjestelmän kautta hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi, jotka glukuronisoituvat edelleen. Näillä metaboliiteilla ei ole juurikaan vaikutusta HIV-1-virukseen. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että efavirentsin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A4- ja

CYP2B6-isotsyymien kautta ja että 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- isoentsyymien 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 terminaalin puoliintumisaika lyhyemmäksi, 40–55 tuntiin (kerta-annoksen puoliintumisaika on 52–76 tuntia). Efavirensin on myös osoitettu indusoivan UGT1A1-entsyymien toimintaa. Raltegraviirin (eräs UGT1A1-substraatti) altistukset pienenevät, jos elimistössä on efavirensiä (ks. kohta 4.5, taulukko 1). Vaikka *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että efavirensi estää CYP2C9- ja CYP2C19 -entsyymejä, on saatu ristiriitaisia raportteja sekä kohonneista että alentuneista altistuksista näiden entsyymien substraateille, kun niitä on annettu yhdessä efavirensin kanssa *in vivo*. Samanaikaisen käytön nettovaikutus ei ole selvillä.

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

Eliminaatio

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

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

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

Ikä

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

Sukupuoli

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

Etninen alkuperä

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

Pediatriset potilaat

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiilyhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu imeväisillä eikä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai kiinteänä efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiilyhdistelmävalmisteena annetun efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

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

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiilyhdistelmävalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden maksatoiminta on heikentynyt. Padviramia on annettava varoen potilaille, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Padviramia 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

efavirentsin farmakokinetiikkaan lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-Turcotte luokka A) sairastaneilla potilailla verrattuna verrokkeihin. Tietoja oli riittämättömästi sen määrittämiseen, vaikuttaako keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-Turcotte luokka B tai C) efavirentsin farmakokinetiikkaan.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Geenitoksisuustutkimusten mukaan efavirentsi ei ole mutageeninen tai klastogeeninen. Efavirentsilla 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. Efavirentsiä saaneiden rottien ja kaniinien sikiöillä ei todettu epämuodostumia. Kuitenkin, kun tiineille makakiapinoille annettiin efavirentsiä, kolmella sikiöllä/vastasyntyneellä poikasella 20:sta havaittiin epämuodostumia annoksilla, joilla apinoiden plasman efavirentsipitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin ihmisillä. Yhdellä sikiöllä todettiin anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä sekundaarista kielen liikakasvua, toisella mikro-oftalmiaa ja kolmannella suulakihalkio.

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium, tyyppi A (E468)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Poloksameeri 407
Punainen rautaoksidi (E172)

Kalvopäällysteenä:

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tablettipurkit, joissa polypropyleenista valmistetut lapsiturvalliset sulkimet. 30 tabletin purkeissa on lisäksi kuivatusainetta.

Pakkauskoost: Ulkopakkauksessa on purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, jossa on 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34626

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.12.2018