

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtenef 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 (joka vastaa 300,6 mg tenofoviiridisoproksiilisuksinaattia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14,6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole mitään merkintöjä ja joka on kooltaan 11 mm x 22 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin pitäisi aloittaa hoito.

Annostus

Aikuiset

Suosittelava Emtenef-annos on yksi tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa.

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

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Emtenef-valmisteeseen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Emtenef-valmisteeseen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

On suositeltavaa, että Emtenef 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 Emtenef 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 Emtenef-valmisteeseen vaikuttavan aineen käyttö tulee lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Emtenef-valmistetta on annettava varoen iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla. Potilaat, joilla on lievä maksasairaus (Child-Pugh-Turcotte (CPT) luokka A), voivat käyttää normaalia Emtenef-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 Emtenef-hoidon, häntä on seurattava tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Emtenef-tabletit niellään kokonaisina veden kera kerran vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

Käyttö seuraavanlaisille potilaille:

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Emtenef on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (emtrisitabiiniä tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

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

Emtenef-valmisteen ja didanosiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Emtenef-valmisteen ja sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä plasman velpatasviiri- ja voksilapreviiripitoisuuksien odotetaan pienenevän, kun sitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa. Tämä heikentää sofosbuviriin/velpatasviirin tai sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviirin terapeutista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiilyhdistelmän ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

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

Vaihto proteaasimestäjiin pohjautuvasta antiretroviruslääkityksestä

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että potilailla, joita on hoidettu proteaasimestäjiin pohjautuvalla antiretroviruslääkityksellä, voi hoidon vaihto kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiilyhdistelmään aiheuttaa hoitovasteen heikkenemistä (ks. kohta 5.1). Näitä potilaita on seurattava tarkoin mahdollisen viruskuorman nousun suhteen, ja lisäksi haittavaikutusten suhteen, koska efavirentsin turvallisuusprofiili poikkeaa proteaasimestäjien turvallisuusprofiilista.

Opportunistiset infektiot

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

HIV-tartunnat

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

Ruoan vaikutus

Emtenef-valmisteen ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirentsiä sisältävien lääkkeiden vaikutusta (ks. kohta 5.2) ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa Emtenef tyhjään mahaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

Maksasairaudet

Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiilyhdistelmän farmakokinetiikkaa koskevia tietoja ja sen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on merkitseviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2). Emtenef on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3) eikä sitä suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Efavirentsi metaboloituu pääasiassa CYP-järjestelmän välityksellä, joten varovaisuutta on noudatettava, kun Emtenef-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti efavirentsin

haittavaikutusten, etenkin hermosto-oireiden varalta. Maksasairautta on arvioitava laboratoriotestien avulla säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö (kuten krooninen aktiivinen hepatiitti), esiintyy tavallista useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aikana. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos saadaan näyttöä maksasairauden pahenemisesta tai seerumin transaminaasiarvot pysyvät jatkuvasti yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisina, Emtenef-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 on harkittava kaikille potilaille, riippumatta siitä onko heillä entuudestaan maksan vajaatoimintaa tai muita riskitekijöitä.

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

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

Lääkärien on tutustuttava ajankohtaisiin hoitosuosituksiin, joissa käsitellään HIV-infektion optimaalista hoitoa potilaille, joilla on myös HBV-infektio.

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

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynaamikkatutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili tehoavat myös hepatiitti B -virukseen, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon. Emtenef-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 Emtenef-hoidon, on seurattava tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotestein vähintään neljän kuukauden ajan Emtenef-hoidon lopettamisen jälkeen. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

QTc-ajan pidentyminen

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

Psykkiset 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, psykoosin kaltaista käytöstä ja katatoniaa. Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos heille kehittyä esimerkiksi vaikea masennus, itsemurha-ajatuksia tai psykoosi. Tällöin lääkärin on arvioitava,

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, unisuuden, keskittymisvaikeuksien ja poikkeavien unien kaltaisia haittavaikutuksia. Huimausta havaittiin myös emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Emtrisitabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Efavirensiin liittyvät hermosto-oireet alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja lievittyvät yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen. Potilaille tulee kertoa, että jos näitä yleisiä oireita ilmenee, ne todennäköisesti helpottuvat, kun hoitoa jatketaan. Ne eivät myöskään ennakoivaa 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 fenytoinia, karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia, plasman lääkepitoisuuksien säännöllinen seuranta voi olla tarpeen. Eräissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että karbamatsepiinin ja efavirensin samanaikainen käyttö pienensi plasman karbamatsepiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on aina noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Emtenef-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min). Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin annoksia on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tämän valmisteen käyttöä on vältettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Jos Emtenef-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 suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoidoa ja joilla on munuaisten toimintahäiriön riskitekijöitä. Jos Emtenef-valmistetta annetaan 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 kreatiniinipuhdistuma ennen Emtenef-hoitoa sekä seurata munuaistoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ja seerumin fosfaattiarvot) 2–4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidosta ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole munuaisten toiminnan riskitekijöitä. Jos potilaalla on anamneesissa munuaisten toimintahäiriö tai hänellä on munuaisten toimintahäiriön riski, munuaistoiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Jos Emtenef-hoitoa saavan potilaan seerumin fosfaattipitoisuus on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinipuhdistuma pienenee tasolle < 50 ml/min, munuaistoiminta on arvioitava uudelleen viikon kuluessa. Samalla on mitattava veren glukoosipitoisuus, veren kaliumarvot ja virtsan glukoosipitoisuus (ks. kohta 4.8, proksimaalisten munuaistubulusten vaurio). Emtenef on yhdistelmävalmiste, jonka eri aineiden annosteluväliä ei voida muuttaa. Näin ollen hoito tällä valmisteella on lopetettava, jos potilaan kreatiniinipuhdistuman todetaan vahvistetusti olevan < 50 ml/min tai seerumin fosfaattipitoisuudet pienenevät tasolle < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Tämän valmisteen keskeyttämistä on myös harkittava munuaistoiminnan häiriön jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä. Jos jonkin Emtenef-valmisteen

vaikuttavan aineen käyttö pitää lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina.

Luuvaikutukset

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

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviirisoprosiilia 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 efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän vaikuttavia aineita on käytetty erikseen, niiden käytön yhteydessä on ilmoitettu lievää tai keskivaikeaa ihottumaa. Efavirensiin liittyvä ihottuma lievittyy yleensä, kun hoitoa jatketaan. Sopivat antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit saattavat parantaa hoidon siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä.

Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Erythema multiformen ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli yhteensä noin 0,1 %. Emtenef-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomutoksia tai kuumetta. Efavirensin käytöstä on vain rajallisesti kokemusta potilaille, jotka olivat lopettaneet muiden NNRTI-luokan retroviruslääkkeiden käytön. Emtenef-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on ollut hengenvaarallinen 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 läikehoito, 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, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (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 on seurattava, ja niiden hoito on aloitettava tarvittaessa.

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

Osteonekroosi

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

Potilaat, joilla on tiettyjä HIV-1-viruksen mutaatioita

Emtenef-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

Kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla maksan tai munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Emtenef-valmisteella (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Emtenef sisältää efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä lääkkeitä erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös tämän valmisteen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksia näillä lääkkeillä on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Emtenef on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samoja aineita (emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Tätä valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti efavirensia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ellei se ole tarpeen annoksen muuttamisen vuoksi esim. samanaikaisen rifampisiinihoidon vuoksi (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiini johdoksia kuten lamivudiinia, joten tätä valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa. Emtenef-valmistetta ei saa 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).

Efavirensialistutus 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 efavirensin plasmapitoisuuden pienentymistä. Mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neidonhiuspuu-uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

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

Yhteisvaikutus kannabinoideistien kanssa

Efavirensi ei sitoudu kannabinoireseptoreihin. Virtsan kannabinoideistieissa on ilmoitettu väärää positiivisia tuloksia joissakin seulontatesteissa ei-infektoituneilla henkilöillä ja HIV-positiivisilla potilailla, jotka saivat efavirensia.

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

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Emtenef-valmistetta ei saa 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. Emtenef on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja tätä valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

Mäkikuisma (Hypericum perforatum): Emtenef-valmisteen käyttö samanaikaisesti mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista. Mäkikuisman samanaikainen käyttö voi pienentää plasman efavirensipitoisuuksia, 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).

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Didanosiiini: Emtenef-valmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Sofosbuviiri/velpatasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri: Emtenef-valmisteiden ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Munuaisten kautta eliminoituvat lääkevalmisteet: Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri eliminoituvat lähinnä munuaisteitse, joten Emtenef-valmisteiden 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.

Tämän valmisteiden käyttöä on vältettävä, 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 kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoproksiiliyhdistelmän tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa. (Taulukoissa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta.) Jos 90 % luottamusväli on saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

Taulukko 1: Emtenef-valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtenef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteasiinestäjät		
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili</p> <p>(300 mg x 1 / 100 mg x 1 / 245 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42–↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50–↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46–↑ 10)</p> <p>Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p>	<p>Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Emtenef-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 100 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)</p> <p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1 / 200 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔* (↓ 9 %–↑ 10 %) C_{max}: ↑ 17 %* (↑ 8–↑ 27) C_{min}: ↓ 42 %* (↓ 31–↓ 51)</p> <p>Atatsanaviiri (iltaisin): AUC: ↔*/** (↓ 10 %–↑ 26 %) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 %–↑ 26 %) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16–↑ 49) (CYP3A4-induktio).</p> <p>* Verrattuna atatsanaviirin/ritonaviirin käyttöön annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa.</p> <p>** Perustuu historiallisiin vertailuihin. Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.</p>	
Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<p>Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2* / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)</p> <p>*suositeltua pienemmät annokset; samantapaisia löydöksiä odotetaan suositelluilla annoksilla.</p>	<p>Darunaviiri: AUC: ↓ 13 % C_{min}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 15 % (CYP3A4-induktio)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % C_{max}: ↑ 15 % (CYP3A4-estyminen)</p>	<p>Emtenef-valmisteen käyttö yhdessä 800/100 mg darunaviirin/ritonaviirin kanssa kerran päivässä saattaa johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C_{min}-arvoon. Jos Emtenef-valmistettä pitää käyttää yhdessä darunaviirin/ritonaviirin kanssa, on käytettävä hoitoa, jossa annetaan 600/100 mg</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoprosiiliä)
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoprosiili (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 kaksi kertaa päivässä. Darunaviiri/ritonaviiriä on käytettävä varoen yhdessä Ementef-valmisteen kanssa. Ks. kohta ritonaviiri alla. Munuaistoiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen, etenkin potilailla, joilla on systeeminen 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.	Ementef-valmistetta ja fosamprenaviiriä/ritonaviiriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Ks. kohta ritonaviiri alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoprosiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
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 % Indinaviiriä käytettiin 1 000 mg annoksina aina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1. (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä pienen annoksen ritonaviirin ja jonkin proteaasintäijän kanssa, ks. ritonaviiriä koskeva kohta alla.	Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliyhdistelmän 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 Ementef-valmisteen sisältämää efavirentsiä että indinaviiriä sisältävää hoitoa.
Indinaviiri/emtrisitabiini (800 mg aina 8 h välein / 200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääketerapia-alueeseen AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääketerapia-alueen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Indinaviiri/tenofoviiridisoproksiili (800 mg aina 8 h välein / 245 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (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 häiriöitä.	Kiinteän efavirentsi-, emtricitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän ja lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja Ementef-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraalliliuos/efavirentsi Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit/efavirentsi (400/100 mg x 2 / 600 mg x 1) (500/125 mg x 2 / 600 mg x 1)	Lopinaviiri-altistus pieni huomattavasti, jolloin lopinaviirin/ritonaviirin annostusta oli muutettava. Kun lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) käytettiin 533 mg/133 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa yhdessä efavirentsin ja kahden NRTI-lääkkeen kanssa, saavutetut plasman lopinaviiripitoisuudet olivat samankaltaisia kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) annoksina 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä (historialliset tiedot). Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 % Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä. Lopinaviirin/ritonaviirin annostusta on muutettava, kun sitä annetaan efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksen ritonaviirin ja jonkin proteaasineestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2 / 600 mg 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 pieniannoksen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	Ritonaviirin (600 mg) ja Ementef-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos Ementef-valmistetta käytetään pieniannoksen ritonaviirin kanssa, efavirentsin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen on otettava huomioon. Syynä on mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus.
Ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksen ritonaviirin ja jonkin proteaasinessäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän ja sakinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Sakinaviirin/ritonaviirin ja Ementef-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasinessäjänä yhdessä Ementef-valmisteen kanssa ei suositella.
Sakinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiilia 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.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Maraviroki/tenofoviiridisoproksiili (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.	
Integraasientsyymineistäjä		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg kerta-annos / -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Ementef-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/efavirentsi	Efavirentsilla 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 efavirentsi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Lamivudiinin ja Ementef-valmisteen sisältämän emtrisitabiinin samankaltaisuudesta johtuen Ementef-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti lamivudiinin kanssa (ks. kohta 4.4).
NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen käytöstä ei ole ollut hyötyä tehon ja turvallisuuden kannalta, joten Ementef-valmisteen ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiinin kanssa suurentaa systeemistä didanosiinialtistusta 40–60 %.	Ementef-valmisteen ja didanosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Didanosiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Suurentunut systeeminen

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtenef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Didanosiiini/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	didanosiiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiiliin ja didanosiiiniin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiiini määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoprosiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein / 600 mg x 1)	<p>Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C_{max}: ↔ 8 % C_{min}: ↓ 44 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C_{max}: ↔ 11 % (CYP3A-induktio - vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia</p> <p>Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.</p>	Bosepreviirin pohjapitoisuudet plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin, Emtenef-valmisteen aineosan kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin pohjapitoisuuksien pienemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtenef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef = 600 mg efavirentsia, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg x 1) +</p> <p>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>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg x 1) +</p> <p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14–↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143)</p>	<p>Kiinteän Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili - yhdistelmän ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän plasman velpatasviiri- ja voksilapreviiripitoisuuksia. Ementef-valmisteen ja sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg x 1) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg x 1)</p>	<p>Yhteisvaikutuksia tutkittu ainoastaan sofosbuviirin/velpatasviirin kanssa.</p> <p>Odotettu: voksilapreviiri: ↓</p>	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Sofosbuviiiri (400 mg x 1) +</p> <p>Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Ementef-valmistetta ja sofosbuviiiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.</p>
<p>Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1 / 600 mg x 1)</p>	<p>Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67–↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 46–↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (↓ 88–↓ 92)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa. (CYP3A4-induktio)</p>	<p>Simepreviirin samanaikainen käyttö efavirentsin, Ementef-valmisteen aineosan kanssa, johti merkittävästi vähentyneisiin plasman simepreviiripitoisuuksiin johtuen efavirentsin CYP3A-induktiosta, mikä voi johtaa simepreviirin terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Simepreviirin samanaikaista käyttöä Ementef-valmisteen kanssa ei suositella.</p>
<p>Simepreviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä simepreviiri ja emtrisitabiini eliminoituvat eri reittejä.</p>	
<p>Simepreviiri/tenofoviiridisoproksiili (150 mg x 1 / 245 mg x 1)</p>	<p>Simepreviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa ≤ 20 %:n alenemista tai ≤ 25 %:n kasvua arvioidussa keskiarvojen suhteessa.</p>	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Antibiootit		
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg x 2 / 400 mg x 1)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30–↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15–↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksi-metaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18–↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32–↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3–↑ 19) (CYP3A4-induktio) 46 prosentille HIV-negatiivisista vapaaehtoisista, jotka saivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä, kehittyi ihottumaa.	Plasman klaritromysiini-pitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta. Klaritromysiinin sijasta voidaan harkita muita vaihtoehtoja (esim. atsitromysiiniä). Muiden makrolidiantibioottien, esimerkiksi erytromysiinin, käyttöä yhdessä kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän kanssa ei ole tutkittu.
Klaritromysiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Klaritromysiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1 / 600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28–↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15–↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31–↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24–↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50 %, jos potilas käyttää samanaikaisesti Ementef-valmistetta. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista tulee harkita, jos rifabutiinia otetaan 2–3 kertaa viikossa yhdessä Ementef-valmisteen kanssa.
Rifabutiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifabutiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyden ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1 / 600 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15–↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11–↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15–↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos Ementef-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
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg x 1 / 245 mg x 1)	Rifampisiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyden ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiinin annostusta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Ementef-valmisteen kanssa.
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) (ittrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-ittrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14–↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12–↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18–↓ 60) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Koska ittrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa käytettäessä Ementef-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 Ementef-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).	Ementef on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Ementef-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.
Vorikonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
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 % Dihydroartemisiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Koska artemeetterin, dihydroartemisiinin tai lumefantriinin alentuneet pitoisuudet voivat johtaa malarialääkkeiden tehon heikkenemiseen, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä Ementef- ja artemeetteri- / lumefantriinitabletteja samanaikaisesti.
Artemeetteri/lumefantriini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Artemeetteri/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 Ementef-valmisteen kanssa pitää välttää.
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.	Ementef-valmisteen ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia. Jonkin muun epilepsialääkkeen käyttöä tulee harkita. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti.
Karbamatsepiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtenef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Karbamatsepiini/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialääkkeet	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Efavirentsi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Jos Emtenef-valmistetta käytetään samanaikaisesti jonkin CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialääkkeen kanssa, epilepsialääkkeen pitoisuudet potilaan elimistössä on määritettävä säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitsevää vaikutusta efavirentsin farmakokinetiikkaan. Rajallisten tietojen perusteella ei kliinisesti merkitsevää vaikutusta valproiinihapon farmakokinetiikkaan.	Emtenef-valmistetta ja valproiinihappoa voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Potilaita on seurattava kouristuskohtausten hallitsemiseksi.
Valproiinihappo/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Valproiinihappo/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat ainoastaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile efavirentsin kanssa samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Emtenef-valmistetta ja vigabatriinia tai gabapentiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Vigabatriini/emtrisitabiini Gabapentiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Gabapentiini/tenofoviiridisoproksiili		
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirentsi saattaa suurentaa tai pienentää varfariinin tai asenokumarolin pitoisuuksia plasmassa ja sen tehoa.	Jos varfariinia käytetään samanaikaisesti Emtenef-valmisteen kanssa, varfariinin tai asenokumarolin annosta tulee ehkä muuttaa.
MASENNUSLAAKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1 / 600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27–↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15–↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31–↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6–↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Jos sertraliinia käytetään samanaikaisesti Emtenef-valmisteen kanssa, sertraliiniannosta on suurennettava kliinisen vasteen perusteella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtenef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Sertraliini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sertraliini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg x 1 / 600 mg x 1)	Paroksetiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Emtenef-valmistetta ja paroksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Paroksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili on hyvin samankaltainen kuin paroksetiinkin (molemmat ovat voimakkaita CYP2D6-estäjiä), joten on todennäköistä, että efavirentsi ei ole yhteisvaikutuksia myöskään fluoksetiinin kanssa.	Emtenef-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/efavirentsi [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. Efavirentsin kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Bupropioni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Bupropioni/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtenef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
--	---	--

SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN LÄÄKKEET

Kalsiuminestäjät

Diltiatseemi/efavirentsi (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>Desasetyyliidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59–↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57–↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44–↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyyliidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7–↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5–↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6–↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1–↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitsevänä.</p>	Jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti Emtenef-valmisteen kanssa, diltiatseemiannosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseimin valmisteyhteenveto).
Diltiatseemi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Diltiatseemi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään yhdessä jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Jos kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti Emtenef-valmisteen kanssa, kalsiuminestäjän annosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
RASVA-ARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirentsi (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 on seurattava säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta on ehkä muutettava, jos sitä käytetään samanaikaisesti Ementef-valmisteen kanssa (ks. kyseisen atorvastatiinin valmisteyhtenveto).
Atorvastatiini/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atorvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg x 1 / 600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26–↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59–↑ 12)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Pravastatiinin annosta on ehkä muutettava, jos sitä käytetään samanaikaisesti Ementef-valmisteen kanssa (ks. kyseisen pravastatiinin valmisteyhtenveto).
Pravastatiini/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/efavirentsi (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>Efavirentsin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirentsin AUC- eikä C_{max}-arvoihin.</p>	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta on ehkä muutettava, jos sitä käytetään samanaikaisesti Ementef-valmisteen kanssa (ks. kyseisen simvastatiinin valmisteyhtenveto).
Simvastatiini/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

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

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääketoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääketoisuuksiin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiiliä)
Pistos: Depomedroksiiprogesteroniasetaatti (DMPA)/efavirentsi (150 mg IM kerta-annos DMPA)	3 kuukauden yhteisvaikutustutkimuksessa ei MPA:n farmakokineettisissä parametreissa havaittu merkitseviä eroja verrattaessa efavirentsiä sisältävää retroviruslääkitystä saavia potilaita sellaisiin potilaisiin, joilla ei ole retroviruslääkitystä. Toiset tutkijat päätyivät samantapaisiin tuloksiin, vaikkakin toisessa tutkimuksessa plasman MPA-pitoisuuksissa ilmeni suurempia eroja. Molemmissa tutkimuksissa efavirentsiä ja DMPA:ta saavilla potilailla plasman progesteronipitoisuus pysyi alhaisena ovulaation suppressiosta johtuen.	Saatavilla olevien tietojen rajallisuuden vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
DMPA/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
DMPA/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Implantaatti: Etonogestreeli/efavirentsi	Etonogestreelin heikentynyttä altistusta voidaan odottaa (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on satunnaisesti ilmoitettu etonogestreeliehkäisyntä pettämisestä potilailla, jotka käyttävät efavirentsiä.	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etonogestreeli/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Etonogestreeli/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressiiviset lääkeaineet (esim. siklosporini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressiivisen lääkeaineen altistusta ↓ saattaa esiintyä (CYP3A4-induktio). Kyseisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden ei odoteta vaikuttavan efavirentsi-altistukseen.	Immunosuppressiivisen lääkeaineen annosten muuttaminen saattaa olla tarpeellista. Immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin kahden viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet) on suositeltavaa Ementef-hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.
Takrolimuusi/emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili (0,1 mg/kg x 1 / 200 mg / 245 mg x 1)	Takrolimuusi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Ementef-valmisteen ja lääkewalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
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.	Samanaikaista käyttöä Ementef-valmisteen kanssa tulee välttää QTc-ajan pidentymisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili (40-110 mg x 1 / 245 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↔ C _{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.	Buprenorfiinialtistuksen pienentymisestä huolimatta potilailla ei esiintynyt vieroitusoireita. Buprenorfiinin annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa käytettäessä sitä samanaikaisesti Ementef-valmisteen kanssa.
Buprenorfiini/naloksoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/ tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

¹ Sofosbuviriin tärkein verenkierrössä oleva metaboliitti.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun efavirentsiä käytettiin yhdessä atsitromysiinin, setiritsiinin, fosamprenaviirin/ritonaviriin, loratsepaamin, nelfinaviiriin, 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, nelfinaviiriin ja ribaviriinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Emtenef-hoitoa käyttävien naisten on vältettävä raskaaksi tulemista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen tämän lääkkeen aloittamista.

Ehkäisy miehille ja naisille

Muiden ehkäisymenetelmien (kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, ks. kohta 4.5) lisäksi Emtenef-hoidon aikana on aina käytettävä jotakin estemenetelmää. Efavirentsin puoliintumisaika on pitkä, joten on suositeltavaa käyttää riittävää ehkäisyä 12 viikon ajan Emtenef-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 efavirentsille 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 synynnäisten 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).

Emtenef-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 Emtenef-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n lapsen 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 valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia sisältäneen hoidon aikana on kuitenkin ilmoitettu huimausta. Efavirensi voi myös heikentää keskittymiskykyä ja/tai aiheuttaa uneliaisuutta. Potilaita on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaarallisia toimia kuten ajamista ja koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin 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 efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän, olivat enintään 48 viikon ajan hoidetuilla potilailla tutkimuksessa AI266073 psyykkiset häiriöt (16 %), hermoston (13 %) ja ruoansulatuselimistön häiriöt (7 %).

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

Harvoin on myös raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luun poikkeavuuksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

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

Emtenef-valmisteen antaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, joita kiinteällä efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmällä ja kullakin vaikuttavista aineista on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen, kun niitä on käytetty erikseen osana retroviruslääkitysten yhdistelmähoitoa. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän, yleisyyden ja kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän sen vaikuttavan aineen (niiden 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) tai harvinaisiin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän käyttöön liitetyt haittavaikutukset: Tutkimuksessa AI266073 (yli 48 viikkoa; n = 203) raportoidut, hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset, joiden katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmään, joita ei ole liitetty johonkin kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän vaikuttavista aineista, sisältävät:

Yleiset: - ruokahaluttomuus

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

Taulukko 2: Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän käyttöön liittyvät haittavaikutukset lueteltuina 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	ylherkkyys		
<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 , katatonia ³		
Harvinaiset	itsemurhat ^{3,4} , harhaluulot ^{3,4} , neuroosi ^{3,4}		
<i>Hermosto:</i>			
Hyvin yleiset		päänsärky	huimaus
Yleiset	pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt ³ , unisuus (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		

	Efavirentsi	Emtritsitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>			
Hyvin yleiset		ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	amylaasiarvojen suureneminen, myös haiman amylaasiarvojen suureneminen, seerumin lipaasiarvojen suureneminen, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset	haimatulehdus		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>			
Yleiset	aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvon suurentuminen, alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvon suurentuminen, gammaglutamyyli-transferaasi (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, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudος:</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 kreatiinikinaasiarvot	
Melko harvinaiset			rabdomyolyyysi ² , lihasheikkous ²
Harvinaiset			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{2,4} , myopatia ²

	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>			
Melko harvinaiset			kreatiniiniarvojen suureneminen, valkuaisvirtsaisuus, 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 yleisesti anemiaa 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 markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa joko efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiiliin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui kliinisissä tutkimuksissa efavirentsillä hoidettujen potilaiden kokonaismäärälle (n = 3 969) ja emtrisitabiinille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviiridisoproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

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

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

Maitohappoasidoosi: Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviirisoprosiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusioivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviirisoprosiilihoidon aikana.

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 autoimmuunimaksatulehdusta) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat

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

Muut erityisryhmät

Iäkkäät: Kiinteää efavirensi-, emtricitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla maksan tai munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Emtenef-valmisteella (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikille Emtenef-valmisteella hoidettaville potilaille, 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, emtricitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin 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 laboratorioskokeisiin perustuvaa näyttöä hepatiitista hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

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 efavirentsiä 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 efavirentsin poistamiseksi. Spesifistä vastalääkettä efavirentsin yliannokselle ei tunneta. Efavirentsi 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 tenofoviiriä 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

Efavirentsi on HIV-1-viruksen ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Efavirentsi 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. Tenofoviiridisoproksiilisuksinaatti muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adensiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

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

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

Sydämen elektrofysiologia

Efavirentsin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin avoimessa, aktiivi- ja lumekontrolloidussa QT-aikaa koskeneessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, joka käsitti kiinteän yhden sekvenssin, kolme hoitojaksoa ja kolme hoitoa. Tutkimukseen osallistui 58 tervettä tutkittavaa, joilla ilmeni runsaasti CYP2B6-polymorfismia. Kun tutkittaville, joilla on CYP2B6 *6/*6-genotyyppi, oli annettu efavirentsiä 600 mg:n

vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan, efavirensin keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) oli 2,25-kertainen verrattuna keskimääräiseen C_{max} -arvoon tutkittavilla, joilla on CYP2B6 *1/*1-genotyyppi. Efavirensipitoisuuden ja QTc-ajan pidentymisen todettiin olevan suoraan verrannollisia toisiinsa. Pitoisuuden ja QTc-ajan välisen suhteen perusteella QTc-aika pidentyi keskimäärin 8,7 ms ja pidennyksen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 11,3 ms tutkittavilla, joilla on CYP2B6 *6/*6-genotyyppi ja joille oli annettu efavirensia 600 mg:n vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

Antiviraalinen teho *in vitro*

Efavirensilla on todettu antiviraalista tehoa useimpia B-alatyypin kuulumattomia isolaatteja vastaan (alatyypit 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-alatyyppejä A, B, C, D, E, F ja G vastaan. Tenofoviirilla on antiviraalista tehoa HIV-1-alatyyppejä A, B, C, D, E, F, G ja O vastaan. Sekä emtrisitabiinilla että tenofoviirilla on kantaspesifistä tehoa HIV-2-viruksia vastaan ja antiviraalista tehoa HBV:tä vastaan.

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

Resistenssi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimuksen GS-01-934 avoimessa jatkovaiheessa, jossa potilaat saivat kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää tyhjän 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- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmään. Kahdelle potilaalle, joilla oli vahvistettu virologinen rebound-ilmio, kehittyi efavirensi (NNRTI)-resistenssiin liittyviä substituutioita mukaan lukien K103N, V106V/I/M ja Y188Y/C -käänteiskopioijaentsyymien substituutiot viikolla 240 (96 viikkoa kiinteässä efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmä-hoidossa) ja viikolla 204 (60 viikkoa kiinteässä efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmä-hoidossa). Kolmannella potilaalla oli entuudestaan efavirensi (NNRTI)-resistenssiin liittyviä substituutioita ja emtrisitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-käänteiskopioijaentsyymien substituutio kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja

tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän jatkovaiheen alkaessa; hänen virologinen vasteensa oli suboptimaalinen ja hänelle kehittyi NRTI-resistensseihin liittyviä K65K/R-, S68N- ja K70K/E-substituutioita viikolla 180 (36 viikkoa kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän hoidossa).

Lisätiedot *in vivo* resistenssistä valmisteen vaikuttaville aineille, ks. kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Kliininen teho ja turvallisuus

144 viikkoa kestäneessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-positiivisille potilaille, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu retroviruslääkkeillä, annettiin joko efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia kerran vuorokaudessa tai lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta kahdesti vuorokaudessa ja efavirensia kerran vuorokaudessa (ks. emtrisitabiinia/tenofoviirisoprosiilia sisältävän kiinteän yhdistelmävalmisteen valmisteyhteenvedo). 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- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää otettiin tyhjän mahaan. Tietoja on saatu 286 potilaasta, jotka vaihtoivat kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmähoitoon: heistä 160 oli saanut aiemmin efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia ja 126 lamivudiinia/tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta ja efavirensia. Alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta virologinen vaste säilyi suurella osalla potilaista, jotka saivat kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmähoiton 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- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmähoiton tehoa retroviruslääkitykseen, johon kuului vähintään kaksi nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijaensyymiä estäjää (NRTI-lääkettä) ja proteaasimestäjä tai ei-nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaensyymiä estäjä; kuitenkin lääkitys ei sisältänyt kaikkia vaikuttavia aineita (efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia). Kiinteä efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmä otettiin tyhjän 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- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän kolmesta vaikuttavasta aineesta, ja heillä saavutettu virologinen vaste oli säilynyt lähtötilanteeseen mennessä vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaat joko siirtyivät kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmähoitoon (N = 203) tai jatkoivat aiemman retroviruslääkityksensä käyttöä (N = 97). 48 viikon tiedot osoittivat, että kun potilaat satunnaistettiin siirtymään kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmähoitoon, virologiset vasteprosentit pysyivät hyvinä ja olivat verrattavissa heidän aiempaan hoitoonsa (ks. taulukko 4).

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

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

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

M: Puuttuu

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

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

Samantyyppinen suuntaus havaittiin retrospektiivisen kohorttitutkimuksen alaryhmän analyysissä, jossa oli mukana aiemmin hoitoa 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- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmään edeltävän retroviruslääkityksen tyyppin mukaisesti (Kaiser Permanente -potilastietokanta)

Edeltävä hoito kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän 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 efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän käytöstä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempia hoitoja tai jotka ovat aiemmin saaneet lukuisia eri hoitoja, ei tällä hetkellä ole tietoja. Kiinteästä efavirentsi-, emtrisitabiini- ja 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

Ementef-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Parametrit	Efavirentsi (n = 45)			Emtrisitabiini (n = 45)			Tenofoviiridisoproksiili (n = 45)		
	Testattava valmiste	Viitevalmiste	GMR (%) (90 % CI)	Testat- tava valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90 % CI)	Testat- tava valmiste	Viite- valmiste	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_{in} (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)	

Testattava valmiste: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjän mahaan.

Viitevalmiste: yksi 600 mg efavirentsitabletti, yksi 200 mg emtrisitabiinikapseli ja yksi 245 mg tenofoviiridisoproksiilitabletti kerta-annoksena tyhjän mahaan otettuna.

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

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

Imeytyminen

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

Emtrisitabiini imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annostelusta. Kahdellakymmenellä HIV-positiivisella potilaalla, jotka saivat toistuvia emtrisitabiiniannoksia suun kautta, 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 tenofoviiridisoproksiilia tyhjään 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 %). Tenofoviiridisoproksiilista saatavan tenofoviirin oraalin hyötyosuus oli noin 25 %, kun lääke otettiin tyhjään mahaan.

Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

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

Emteneftulisi ottaa mieluiten tyhjään mahaan, sillä ruoka saattaa suurentaa efavirentsiaktiivisuutta ja suurentaa haittavaikutusten esiintymistiheyttä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos Emteneftulisi otetaan tyhjään mahaan, tenofoviiriaktiivisuus (AUC) jää todennäköisesti noin 30 % pienemmäksi kuin siinä tapauksessa, että tenofoviiridisoproksiili otettaisiin erikseen ja aterian yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Jakautuminen

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

Emtrisitabiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* < 4-prosenttisesti ja pitoisuuksista riippumatta alueella 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. 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-isoentsyymien kautta ja että efavirentsi estää CYP-isoentsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirentsi ei estänyt CYP2E1-isoentsyymiä ja esti CYP2D6- ja CYP1A2-isoentsyymejä vain pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti kliinisiä pitoisuuksia suuremmat.

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

Efavirentsin on osoitettu indusoivan CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymien toimintaa ja näin ollen myös omaa metaboliaansa, mikä voi joillakin potilailla olla kliinisesti merkitsevää. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 10 vuorokauden ajan efavirentsiä annoksena 200–400 mg/vrk, lääkkeen kumulaatio jäi odotettua alhaisemmaksi (22–42 % alhaisemmaksi) ja terminaalinen puoliintumisaika lyhyemmäksi, 40–55 tuntiin.

(kerta-annoksen puoliintumisaika on 52-76 tuntia). Efavirentsin on myös osoitettu indusoivan UGT1A1-entsyymien toimintaa. Raltegraviirin (eräs UGT1A1-substraatti) altistukset pienenevät, jos elimistössä on efavirentsiä (ks. kohta 4.5, taulukko 1). Vaikka *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että efavirentsi estää CYP2C9- ja CYP2C19 -entsyymejä, on saatu ristiriitaisia raportteja sekä kohonneista että alentuneista altistuksista näiden entsyymien substraateille, kun niitä on annettu yhdessä efavirentsin kanssa *in vivo*. Samanaikaisen käytön nettovaikutus ei ole selvillä.

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

Eliminaatio

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Ikä

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

Sukupuoli

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

Etninen alkuperä

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

Pediatriset potilaat

Kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoproksiiliyhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu imeväisillä eikä alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai kiinteänä efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiylihdisteinä annetun efavirentsin, 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 kreatiniinipuhdistuman perusteella (määritelmä: kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min = normaali munuaistoiminta, kreatiniinipuhdistuma 50–79 ml/min = lievä munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min = keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 10–29 ml/min = vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Keskimääräinen emtrisitabiinia- AUC_{0-24} (% CV) oli 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (25 %) henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, ja nousi arvoon 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6 %) lievässä munuaisten vajaatoiminnassa, arvoon 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (23 %) keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja arvoon 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6 %) vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

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

Hemodialyysiä vaativaa loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset nousivat tuntuvasti dialyysikertojen välillä. Emtrisitabiinia- AUC_{0-24} suureni 72 tunnissa arvoon 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19 %) ja tenofoviirialtistus taas 48 tunnissa arvoon 42 857 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29 %).

Efavirentsin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus efavirentsi- AUC_{0-24} - AUC_{0-24} -suhteeseen lienee kuitenkin lähes olematon, sillä alle 1 % efavirentsiannoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

Emtenef-valmistetta ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 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 efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiylihdisteinä farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden maksatoiminta on heikentynyt. Emtenef-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joiden maksatoiminta on lievästi heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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

Tenofoviiridisoproksiilia annettiin yksi 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 emtrisitabiinistä eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

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

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen: 30 päivää.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-pullo, jossa polypropyleenistä valmistettu turvasuljin ja joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja muovisen (HDPE) piidioksidigeeliä sisältävän säiliön.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 pullon, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja 90 (3 pulloa, joissa kussakin on 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34634

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.09.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.05.2020