

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 tenofoviirisoproksiilia (joka vastaa 300,6 mg tenofoviirisoproksiilisuksinaattia).

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

Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoproksiiliyhdistelmän 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-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Emtenef-valmisteen 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-valmisteen vaikuttavan aineen käyttö tulee lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

Jos Emtenef-hoito lopetetaan, efavirensin pitkä puoliintumisaika (ks. kohta 5.2) ja tenofoviirin ja emtrisitabiinin pitkät puoliintumisaajat 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 tenofoviiridisoproksiiyliyhdistelmän 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 rytmihäiriötä, pitkäaikaista sedaatiota tai hengityslamaa) (ks. kohta 4.5).

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

Samanaikainen käyttö vorikonatsolin kanssa. Efavirensi vähentää merkittävästi plasman vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli taas suurentaa merkittävästi plasman efavirensipitoisuuksia. 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 rytmihäiriötä tai kliinisesti merkittävä bradykardia tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion pienentynyt ejektiofraktio
- potilaalla on vaikeita elektrolyyttitasapainon häiriötä, esim. hypokalemia tai hypomagnesemia.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Emtenef on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (emtrisitabiinia 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 didanosinin 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-uutteiden (*Ginkgo biloba* -uutteiden) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Vaihto proteaasinestäjiin pohjautuvasta antiretroviruslääkityksestä

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että potilailla, joita on hoidettu proteaasinestäjiin pohjautuvalla antiretroviruslääkityksellä, voi hoidon vaihto kiinteään 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 proteaasinestäjien turvallisuusprofiilista.

Opportunistiset infektiot

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

HIV-tartunnat

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

Ruoan vaikutus

Emtenef-valmisteen ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirentsiä sisältävien lääkkeiden (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 tenofoviirisoproksiiliyhdistelmän 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 tenofoviirisoproksiili 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 laboratorionkokein 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/tenofoviirisoproksiili -valmisteelle on harkittava, kun potilaalla on kääntyvien kärkien takykardian kohonnut riski tai kun potilas saa lääkettä, johon tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski.

Psyykkiset oireet

Efavirensihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu 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 kehitty esimerkiksi vaikea masennus, itsemurha-ajatuksia tai psykoosi. Tällöin lääkärin on arvioitava,

ovatko oireet mahdollisesti yhteydessä efavirentsin käyttöön, ja selvittää tarvittaessa, ovatko hoidon jatkamiseen liittyvät riskit suuremmat kuin hoidosta saatavat hyödyt (ks. kohta 4.8).

Hermosto-oireet

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

Kouristuskohtaukset

Efavirentsihoitoa 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 efavirentsin 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 tenofoviiridisoproksiilihoitoa 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 tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää erillisinä valmisteina.

Luustoon liittyvät vaikutukset

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

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös pienentää luuntiheyttä (*bone mineral density*, BMD).

Tenofoviiridisoproksiilia 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. Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä todettiin 144 viikon aikana merkitsevästi voimakkaampaa selkärangan luuntiheyden pienenemistä ja suurempia luun merkkiainearvojen muutoksia lähtötasoon verrattuna kuin vertailuryhmässä. Lonkan luuntiheys pieneni tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkitsevästi enemmän 96 hoitoviikkoon saakka. 144 viikon aikana ei kuitenkaan havaittu murtumariskin suurenemista eikä saatu näyttöä kliinisesti merkitsevistä luun poikkeavuuksista tässä tutkimuksessa.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoidon liittyä luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Ihoreaktiot

Kun kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän 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 rakkulamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Erythema multiformen ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli yhteensä noin 0,1 %. Emtenef-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkulamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomuutoksia 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 klinisen 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 lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

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

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

Yhteisvaikutus kannabinoideitien kanssa

Efavirentsi ei sitoudu kannabinoireseptoreihin. Virtsan kannabinoideitesteissä on ilmoitettu vääriä positiivisia tuloksia joissakin seulontatesteissä ei-infektoituneilla henkilöillä ja HIV-positiivisilla potilailla, jotka saivat efavirentsiä.

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

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

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).

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

Vorikonatsoli: Tavanomaisten efavirentsi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Emtenef on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta 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 efavirentsi-pitoisuuksia, 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 efavirentsi-pitoisuudet on tarkistettava. Efavirentsi-pitoisuudet 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 lääkeaineet: makrolidit, fluorokinolonit ja imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet, tietyt antihistamiinit, joilla ei ole rauhoittavaa vaikutusta (terfenadiini, astemitsoli), sisapridi, flekainidi, tietyt malarialääkkeet ja metadoni (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Didanosini: Emtenef-valmisteeseen ja didanosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).

Sofosbuviri/velpatasviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri: Emtenef-valmisteeseen ja sofosbuviriin/velpatasviiriin tai sofosbuviriin/velpatasviiriin/voksilapreviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

Munuaisten kautta eliminoituvat lääkevalmisteet: Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri eliminoituvat lähinnä munuaisteitse, joten Emtenef-valmisteeseen ja munuaistoimintaa heikentävien tai tubulusten kautta tapahtuvasta aktiivisesta erityksessä kilpailevien lääkevalmisteiden (kuten sidofoviiriin) käyttö voi suurentaa emtrisitabiiniin, tenofoviiriin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

Tämän valmisteeseen 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).

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

Muut yhteisvaikutukset

Taulukossa 1 esitetään kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoproksiiliyhdistelmän tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa. (Taulukoissa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta.) Jos 90 % luottamusvälit ovat 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/ritonaviri/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/ritonavirin samanaikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p>	<p>Atatsanaviirin/ritonavirin ja Emtenef-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Atatsanaviiri/ritonaviri/efavirentsi (400 mg x 1 / 100 mg x 1 / 600 mg x 1, kaikki otettuna ruoan kanssa)</p> <p>Atatsanaviiri/ritonaviri/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/ritonavirin 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/ritonavirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.</p>	
<p>Atatsanaviiri/ritonaviri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	
<p>Darunaviiri/ritonaviri/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-estymisen)</p>	<p>Emtenef-valmisteen käyttö yhdessä 800/100 mg darunaviirin/ritonavirin kanssa kerran päivässä saattaa johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C_{min}-arvoon. Jos Emtenef-valmistettä pitää käyttää yhdessä darunaviirin/ritonavirin 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)	Emtenef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili (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. Darunaviiria/ritonaviiriä on käytettävä varoen yhdessä Emtenef-valmisteen kanssa. Ks. kohta ritonaviiri alla. Munuaistoiminnan seuraaminen saattaa olla tarpeen, etenkin potilailla, joilla on systeeminen sairaus tai munuaistauti sekä munuaistoksisia aineita käytävillä potilailla.
Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Eri eliminaatioreittien vuoksi yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg x 2 / 100 mg x 2 / 600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Emtenef-valmistetta ja fosamprenaviiriä/ritonaviiriä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia. Ks. kohta ritonaviiri alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	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 % Indinaviiri-altistuksen havaittiin pienenevän vastaavasti, kun indinaviiriä käytettiin 1 000 mg annoksina aina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1. (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä pienannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasintäydäjänsä kanssa, ks. ritonaviiriä koskeva kohta alla.	Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän ja indinaviirin yhdistelmää koskevia annossuosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen klinistä merkitystä ei ole selvitetty. Havaittujen farmakokineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan sekä Emtenef-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 lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtenef-valmisteen ja Emtenef-valmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 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) Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg x 2 tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (potilailla esiintyi esimerkiksi huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.) Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	Ritonaviirin (600 mg) ja Emtenef-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos Emtenef-valmistettä käytetään pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, efavirentsin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen on otettava huomioon. Syynä on mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus.
Ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen 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 Emtenef-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasinessäjänä yhdessä Emtenef-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 lääkevalmisteen samanaikaisesta 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.	
Integraasientsyymineestäjä		
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.
Didanosiiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin käyttö samanaikaisesti didanosiiinin kanssa suurentaa systeemistä didanosiiinialtistusta 40–60 %.	Ementef-valmisteen ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Suurentunut systeeminen didanosiiinialtistus saattaa
Didanosiiini/efavirentsi	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 samanaikaisesta käytöstä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Didanosiini/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	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-solun määrän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Elbasviiri/gratsopreviiri + efavirentsi	<p>Elbasviiri: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus elbasviiriin)</p> <p>Gratsopreviiri: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktio – vaikutus gratsopreviiriin)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Emtenef-valmisteen käyttö samanaikaisesti elbasviiriin/gratsopreviiriin kanssa on vasta-aiheista, koska sen seurauksena virologinen vaste elbasviiriin/gratsopreviiriin saattaa häviätä. Vasteen häviäminen johtuu CYP3A4- tai P-glykoproteiini-induktion aiheuttamasta plasman elbasviiri-/gratsopreviiripitoisuuksien merkittävästä pienemisestä. Ks. lisätietoja elbasviiriin/gratsopreviiriin valmisteyhteenvedosta.

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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsia, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksilia)
Glekapreviiri/pibrentasviiri/efavirentsi	<p><i>Odotettu:</i> Glekapreviiri: ↓ Pibrentasviiri: ↓</p>	<p>Glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikainen käyttö efavirentsin (Emtenef-valmisteen aineosan) kanssa saattaa pienentää merkittävästi glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää terapeuttista vaikutusta. Glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikaista käyttöä Emtenef-valmisteen kanssa ei suositella. Katso lisätietoja glekapreviirin/pibrentasviirin valmisteyhteenvedosta</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg x 1) + Efavirentsi/emtricitabiini/tenofoviiridisoproksili (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>Emtricitabiini: 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 tenofoviiridisoproksiliin 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)	Emtenef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaisista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Sofosbuviiiri (400 mg x 1) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg x 1)	Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C _{min} : ↔	Emtenef-valmistetta ja sofosbuviiiria voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
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 Emtenef-valmistetta. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista tulee harkita, jos rifabutiinia otetaan 2–3 kertaa viikossa yhdessä Emtenef-valmisteen kanssa.
Rifabutiini/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)
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 Emtenef-valmistetta käytetään rifampisiinin kanssa potilailla, jotka painavat 50 kg tai enemmän, suurentamalla efavirentsiannosta 200 mg/vrk (annos yhteensä 800 mg/vrk) saatetaan saavuttaa samanlainen altistus kuin käytettäessä 600 mg/vrk efavirentsiannoksia ilman rifampisiinia. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Yksilökohtainen siedettävyyden ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiinin annostusta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Emtenef-valmisteen kanssa.
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg x 1 / 245 mg x 1)	Rifampisiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2 / 600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21–↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20–↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27–↓ 58) (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 itrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa käytettäessä Emtenef-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 Emtenef-valmisteen samanaikaista käyttöä on vältettävä, paitsi jos hyöty potilaalle on suurempi kuin riski.
Posakonatsoli/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)	Ementef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Ementef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
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/tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Malarialääkkeet		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, 6 neljän tabletin annosta, kukin 3 päivän aikana/600 mg x 1)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisiniini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Koska artemeetterin, dihydroartemisiniinin tai lumefantriinin alentuneet pitoisuudet voivat johtaa malarialääkkeiden tehon heikkenemiseen, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä 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/tenofoviiri-disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Matolääkkeet		
Pratsikvanteeli/efavirentsi	Pratsikvanteeli: AUC: ↓ 77 %	Ementef-valmisteen ja pratsikvanteelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Ementef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg x 1 / 600 mg x 1)	<p>Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20–↓ 33) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 15–↓ 24) C_{min}: ↓ 35 % (↓ 24–↓ 44)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32–↓ 40) C_{max}: ↓ 21 % (↓ 15–↓ 26) C_{min}: ↓ 47 % (↓ 41–↓ 53)</p> <p>(karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio, efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)</p> <p>Efavirentsin ja karbamatsepiinin samanaikaista käyttöä, kun jompaa-kumpaa lääkettä käytetään suurempina annoksina, ei ole tutkittu.</p>	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.	
Karbamatsepiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialäkkeet	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin kanssa ei ole tutkittu. Efavirentsi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialäkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Jos Ementef-valmistetta käytetään samanaikaisesti jonkin CYP-isotsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialäkkeen kanssa, epilepsialäkkeen 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.	Ementef-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.	Ementef-valmistetta ja vigabatriinia tai gabapentiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Vigabatriini/emtrisitabiini Gabapentiini/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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Vigabatriini/tenofoviiridisoproksiili Gabapentiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
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.
MASENNUSLÄÄKKEET		
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.
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 paroksetiinin (molemmat ovat voimakkaita CYP2D6-estäjiä), joten on todennäköistä, että efavirentsilla 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.	

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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (depotmuodossa)/ 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/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Bupropioni/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN LÄÄKKEET		
Kalsiuminestäjät		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1 / 600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55–↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50–↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44–↓ 75) Desasetyyldiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59–↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57–↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44–↓ 75) N-monodesmetyyldiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7–↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17–↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5–↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6–↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitsevänä.	Jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti Emtenef-valmisteen kanssa, diltiatseemiannosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenvedo).
Diltiatseemi/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Diltiatseemi/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtricitabiinin 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 valmisteyhteenvedo).

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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 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 Emtenef-valmisteen kanssa (ks. kyseisen atorvastatiinin valmisteyhteenvedo).
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 Emtenef-valmisteen kanssa (ks. kyseisen pravastatiinin valmisteyhteenvedo).
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 Emtenef-valmisteen kanssa (ks. kyseisen simvastatiinin valmisteyhteenvedo).
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)	Ementef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Ementef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini erittyy pääosin muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten yhteisvaikutukset efavirentsin kanssa eivät ole todennäköisiä.	Ementef-valmistetta ja rosuvastatiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Rosuvastatiini/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rosuvastatiini/tenofoviiridisoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
<p>Suun kautta: Etinyyliestradioli+norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg+0,25 mg x 1 / 600 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14–↓ 25)</p> <p>Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62–↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39–↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79–↓ 85)</p> <p>Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79–↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77–↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80–↓ 90) (metabolian induktio)</p> <p>Efavirentsi: ei kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>	Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili (- / 245 mg x 1)	<p>Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/emtricitabiini	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 samanaikaisesta käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiaali)
Pistos: Depomedroksiprogesteroniasetaatti (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/tenofoviiridisoproksiaali	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/tenofoviiridisoproksiaali	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Etonogestreeli/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAIKINEET		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressiiviset lääkeaineet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressiivisen lääkeaineen altistusta ↓ saattaa esiintyä (CYP3A4-induktio). Kyseisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden ei odoteta vaikuttavan efavirentsi-altistukseen.	Immunosuppressiivisen lääkeaineen annosten muuttaminen saattaa olla tarpeellista. Immunosuppressiivisen lääkeaineen pitoisuuksien tarkka seuranta ainakin kahden viikon ajan (kunnes saavutetaan vakaat pitoisuudet) on suositeltavaa Emtenef-hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.
Takrolimuusi/emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiaali (0,1 mg/kg x 1 / 200 mg / 245 mg x 1)	Takrolimuusi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviiridisoproksiaalifumaraatti: 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)	Emtenef-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Emtenef= 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtricitabiinia 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 Emtenef-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/emtricitabiini	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 Emtenef-valmisteen kanssa.
Buprenorfiini/naloksoni/emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Buprenorfiini/naloksoni/ tenofoviiri disoproksiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

¹ Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

Metamitsoli: Efavirentsin samanaikainen käyttö metamitsolin, joka indusoi metaboloivia entsyymejä, myös CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää, kanssa voi aiheuttaa plasman efavirentsipitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun efavirentsin kanssa käytetään samanaikaisesti metamitsolia; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun efavirentsiä käytettiin yhdessä atsitromysiinin, setiritsiinin, fosamprenaviirin/ritonavirin, loratsepaamin, 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 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 tulemistä. 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 efavirentsilta 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 efavirentsillä hoidettujen apinoiden sikiöillä (ks. kohta 5.3).

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

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 lapseen tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Harvoin on myös raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa sekä melko harvoin proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), joka johtaa joskus luun poikkeavuuksiin (myötävaikuttavat harvoin murtumiin). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan kiinteää efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää 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 efavirentsiaaltistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, joita kiinteällä efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmällä 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 efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän sen vaikuttavan aineen (niiden vaikuttavien aineiden), josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat, mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyyden luokitus on jaettu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisiin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) tai harvinaisiin ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Kiinteän efavirentsi-, 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 efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmään, joita ei ole liitetty johonkin kiinteään efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän vaikuttavista aineista, sisältävät:

Yleiset: - ruokahaluttomuus

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

Taulukko 2: Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän käyttöön liitetyt haittavaikutukset lue leltuina vaikuttavan aineen (niiden vaikuttavien aineiden) mukaan, josta (joista) haittavaikutukset aiheutuvat.

	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviirisoprosiili
<i>Veri ja imukudos:</i>			
Yleiset		neutropenia	
Melko harvinaiset		anemia ¹	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>			
Yleiset		allergiset reaktiot	
Melko harvinaiset	yliherkkyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>			
Hyvin yleiset			hypofosfatemia ²
Yleiset	hypertriglyseridemia ³	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset	hyperkolesterolemia ³		hypokalemia ²
Harvinaiset			maitohapposidoosi
<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 , tunnelabiiius ³ , sekavuustilat ³ , aggressio ³ , katatonia ³		
Harvinaiset	itsemurhat ^{3,4} , harhaluulot ^{3,4} , neuroosi ^{3,4}		

	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoprosiili
<i>Hermosto:</i>			
Hyvin yleiset		päänsärky	huimaus
Yleiset	pikkuaivooperäiset 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		
<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, gammaglutamyylitransferaasi (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

	Efavirentsi	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoprosiili
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>			
Hyvin yleiset	ihottuma (keskivaikea-vaikea, 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 kreatiiniakasiarvot	
Melko harvinaiset			rabdomyolyyssi ² , lihasheikkous ²
Harvinaiset			osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{2,4} , myopatia ²
<i>Munuaiset ja virtsatie:</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 tenofoviiridisoprosiiliin tämän sairauden puuttuessa.

³ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma: Efavirentsillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa kyseessä oli yleensä lievä tai keskivaikea makulopapulaarinen ihottuma, joka kehittyi kahden viikon kuluessa efavirentsihoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma lievittyi kuukauden kuluessa, kun efavirentsihoitoa jatkettiin. 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.

Psyykenoireet: 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 lievittyvät 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 kreatiinipuhdistuman 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, kun tenofoviirisoprosiilia on käytetty yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten vaikea maksan vajaatoiminta (CPT, luokka C) (ks. kohta 4.3) tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti 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. Autoimmunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunimaksatulehdusta) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat

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

Muut erityisryhmät

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).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: koska tenofoviiridisoproksiili 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, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutusprofiili oli samankaltainen niillä potilailla, joilla oli HIV-infektion lisäksi myös HBV- tai HCV-infektio, kuin niillä, joilla oli HIV-infektio ilman ko-infektiota. Kuten tässä potilaspopulaatiossa voidaan kuitenkin odottaa, ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen oli yleisempää kuin HIV-positiivisilla potilailla yleensä.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 efavirensia kahdesti vuorokaudessa, ilmoitettiin hermosto-oireiden lisääntymistä. Yhdellä potilaalla esiintyi tahdosta riippumattomia lihassupistuksia.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Efavirentsi on HIV 1-viruksen ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Efavirentsi estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymiä ei-kilpailevasti. Se ei estä merkittävästi HIV-2:n käänteiskopioijaentsyymiä eikä solujen DNA-polymeraaseja (α , β , γ tai δ). Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiilisuksinaatti muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

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

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja estäjiä, eikä 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 hoitajaksoa ja kolme hoitoa. Tutkimukseen osallistui 58 tervettä tutkittavaa, joilla ilmeni runsaasti 39 CYP2B6-polymorfismia. Kun tutkittaville, joilla on CYP2B6 *6/*6-genotyyppi, oli annettu efavirentsiä 600 mg:n vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan, efavirentsin keskimääräinen vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) oli 2,25-kertainen verrattuna keskimääräiseen C_{max} -arvoon tutkittavilla, joilla on CYP2B6 *1/*1-genotyyppi. Efavirentsipitoisuuden ja QTc-ajan pidentymisen todettiin olevan suoraan verrannollisia toisiinsa. Pitoisuuden ja QTc-ajan välisen suhteen perusteella QTc-aika pidentyi keskimäärin 8,7 ms ja pidennyksen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 11,3 ms tutkittavilla, joilla on CYP2B6 *6/*6-genotyyppi ja joille oli annettu efavirentsiä 600 mg:n vuorokausiannoksella 14 vuorokauden ajan (ks. kohta 4.5).

Antiviraalinen teho *in vitro*

Efavirentsillä on todettu antiviraalista tehoa useimpia B-alatyyppeihin 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 (efavirentsi + emtrisitabiini, efavirentsi + tenofoviiri sekä emtrisitabiini + tenofoviiri) antiviraalista tehoa *in vitro* selvittäneissä tutkimuksissa todettiin vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin.

Resistenssi

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

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

Emtrisitabiini- tai tenofoviiriresistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1-positiivisilla potilailla käänteiskopioijaensyymien 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-käänteiskopioijaensyymissä on valikoitunut tenofoviirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyyden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille.

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

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

Tutkimuksen GS-01-934 avoimessa jatkovaiheessa, jossa potilaat saivat kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää tyhjään mahaan, havaittiin 3 resistenssitapausta lisää. Kaikki 3 potilasta olivat saaneet lamivudiinin ja tsidovudiinin kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta ja efavirensiä 144 viikon ajan ja vaihtaneet sitten kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini- 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 tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän 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 tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän 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 efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia kerran vuorokaudessa tai lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta kahdesti vuorokaudessa ja efavirensiä kerran vuorokaudessa (ks. emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia 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 tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää otettiin tyhjään mahaan. Tietoja on saatu 286 potilaasta, jotka vaihtoivat kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoitoon: heistä 160 oli saanut aiemmin efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ja 126 lamivudiinia/tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta ja efavirensiä. Alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta virologinen vaste säilyi suurella osalla potilaista, jotka saivat kiinteää efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää tutkimuksen

avoimessa jatkovaiheessa. Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoidon kestänyt 96 viikkoa plasman HIV-1 RNA -arvo oli 82 %:lla potilaista edelleen < 50 kopiota/ml ja 85 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml (intention to treat -analyysi (ITT), ei tietoja = hoito epäonnistui).

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

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

Päätetapahutu ma	Hoitoryhmä		Kiinteän efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmähoidon ja potilaan aiemman hoidon ero (95 % CI)
	Kiinteä efavirensi-, 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 hättävien vaikutusten vuoksi, käsiteltiin niinkuin hoito olisi epäonnistunut; muille tutkimuksen keskeyttäneille potilaille sovellettiin LOCF-menetelmää (*last observation carried forward*).

Kun kaksi potilasryhmää analysoitiin erikseen, oli edeltävästi proteaasimestäjillä hoidettujen potilaiden ryhmässä vasteensaaneiden lukumäärä matalampi niillä, jotka olivat vaihtaneet kiinteään efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmään [92,4 % verrattuna 94,0 % PVV (herkkyysanalyysi) vastaavasti kiinteän efavirensi-, 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 efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän ja

SBR-potilaissa vasteen saaneita oli vastaavasti 98,9 % verrattuna 97,4 %; ero (95 % CI) oli 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Samankaltainen 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 tyyppiin 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 proteaasineestäjiin 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 lääkeaineita 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 tenofoviiridisoproksiili-tabletin (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_½ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Testattava valmiste: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjään mahaan.

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

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

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

Imeytyminen

HIV-positiivisilla potilailla efavirentsin huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 5 tunnissa ja vakaan tilan pitoisuudet 6–7 päivässä. 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 ± 0,7 µg/ml (keskiarvo ± SD) (39 % CV), vakaan tilan C_{min} 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) ja AUC 10,0 ± 3,1 µg·h/ml (31 %), kun annosväli oli 24 tuntia.

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

Tenofoviiridisoproksiilista saatavan tenofoviirin oraalinen 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. Emtrisitabiinialtistus ei muuttunut mitenkään.

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

Jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio

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

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

Efavirentsin on osoitettu indusoivan CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymien toimintaa ja näin ollen myös omaa metaboliaansa, mikä voi joillakin potilailla olla kliinisesti merkitsevää. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 10 vuorokauden ajan efavirentsiä annoksena 200–400 mg/vrk, lääkkeen kumulaatio jäi odotettua alhaisemmaksi (22–42 % alhaisemmaksi) ja terminaalin 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 tenofoviirisoprosiili ja tenofoviiri ole CYP-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet lääkkeiden biotransformaation osallistuvien tärkeiden ihmisen CYP-isoformien välityksellä tapahtuvaa lääkemetaboliaa *in vitro*. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasientsyymiä.

Eliminaatio

Efavirentsin terminaalin puoliintumisaika on suhteellisen pitkä. Kerta-annoksen jälkeen se on vähintään 52 tuntia (ks. myös edellä kuvatun bioekvivalenssitutkimuksen tiedot) ja toistuvassa annostelussa 40–55 tuntia. Noin 14–34 % radioaktiivisesti merkitystä 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 efavirentsiä 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 efavirentsiä saattaa olla tavallista suurempi, mutta nämä potilaat sietävät efavirentsiä ilmeisesti yhtä hyvin kuin muutkin.

Pediatriset potilaat

Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän 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 tenofoviirisoprosiiliyhdistelmänä annetun efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin 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 tenofoviirisoprosiilia 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 = keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 10–29 ml/min = vaikea munuaisten vajaatoiminta).

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

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

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

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

Emtenef-valmistetta ei suositella keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiinipuhdistuma < 50 ml/min) sairastaville potilaille. Keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiililääkityksen annosväliä on muutettava tavalla, joka ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Kiinteän efavirentsi-, emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän 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 keskivaiketta 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 keskivaiketta tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (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.

Tenofoviirisoprosiilia 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 tenofoviirisoprosiiliannosta 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.

Genotoksisuustutkimusten mukaan efavirentsi ei ole mutageeninen tai klastogeeninen. Efavirentsillä 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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset emtrisitabiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

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

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai 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

4 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

15.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emtenef 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofoviridisoproxil (motsvarande 300,6 mg tenofoviridisoproxilsuccinat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, kapselformade, filmdragerade tabletter, släta på båda sidorna, med dimensionerna 11 mm x 22 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Emtenef är en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Det är avsett för underhållsbehandling av humant immunbristvirus -1 (hiv-1) -infekterade vuxna i åldern 18 år och äldre som har virologisk suppression till hiv-1 RNA-nivåer <50 kopior/ml i mer än 3 månader med aktuell antiretroviral behandling. Patienter får inte ha haft virologisk svikt med relevant tidigare antiretroviral behandling. Det ska även vara känt att det inte förekom virus med signifikant resistens mot någon av de i Emtenef tre ingående komponenterna före påbörjande av den första antiretrovirala behandlingen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det visade värdet av en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil bygger huvudsakligen på 48-veckorsdata från en klinisk studie där patienter som hade stabil virologisk suppression vid antiretroviral kombinationsbehandling övergick till en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil (se avsnitt 5.1). Data saknas från kliniska studier med en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil på tidigare obehandlade eller tungt förbehandlade patienter.

Data som stödjer behandling med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil i kombination med andra antiretrovirala läkemedel saknas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare som har erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Emtenef är en tablett som tas oralt en gång dagligen.

Om en patient missar en dos av Emtenef inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, skall patienten ta Emtenef så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient

missar en dos av Emtenef med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos, skall patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Emtenef, skall en ny tablett tas. Om patienten kräks efter mer än 1 timme efter att ha tagit Emtenef behöver han/hon inte ta ännu en dos.

Det rekommenderas att Emtenef tas på fastande mage då föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 4.8). För att förbättra toleransen av efavirenz vad gäller centralnervösa biverkningar rekommenderas dosering vid sänggåendet (se avsnitt 4.8).

Det är troligt att koncentrationen av tenofovir (AUC) blir ungefär 30 % lägre efter behandling med Emtenef på fastande mage, jämfört med då tenofovirdisoproxil som enskild komponent tagits tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Det finns inga data vad gäller den kliniska tolkningen av den minskade farmakokinetiska exponeringen tillgängliga. Hos patienter med virologisk suppression, kan den kliniska betydelsen av denna sänkning förväntas vara begränsad (se avsnitt 5.1).

Vid behov att avsluta behandling med någon av komponenterna i Emtenef eller då dosanpassning krävs, finns de enskilda komponenterna av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil tillgängliga. Se respektive produktresumé för dessa läkemedel.

Om behandlingen med Emtenef avslutas, bör man tänka på den långa halveringstiden för efavirenz (se avsnitt 5.2) samt lång intracellulär halveringstid för tenofovir och emtricitabin. På grund av att dessa parametrar varierar från patient till patient och risk för resistensutveckling, bör hiv-behandlingsriktlinjer konsulteras och orsaken till utsättandet av läkemedlet beaktas.

Dosanpassning: Om Emtenef ges tillsammans med rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan man överväga att ge ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Emtenef bör ges med försiktighet till äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Emtenef rekommenderas inte till patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) <50 ml/min). Patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion behöver justering av dosintervallet av emtricitabin och tenofovirdisoproxil vilket inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken av en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med mild leversjukdom (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klass A) kan behandlas med den normalt rekommenderade dosen av Emtenef (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Patienter ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar, speciellt avseende centralnervösa symtom relaterade till efavirenz (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om behandlingen med Emtenef sätts ut hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion, ska dessa patienter övervakas noggrant avseende exacerbation av hepatit (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil för barn under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Emtenef tabletter skall sväljas hela tillsammans med vatten, en gång dagligen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravt nedsatt leverfunktion (CPT, klass C) (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin). Konkurrens om cytokrom P450 (CYP) 3A4 från efavirenz kan resultera i hämning av metabolismen med potentiell risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (till exempel hjärtarytmier, förlängd sedering eller andningsdepression) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med elbasvir/grazoprevir på grund av de förväntat signifikant minskade plasmakoncentrationerna av elbasvir och grazoprevir. Denna effekt beror på induktion av CYP3A4 eller P-gp från efavirenz och kan leda till förlust av terapeutisk effekt av elbasvir/grazoprevir (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med vorikonazol. Efavirenz minskar vorikonazols plasmakoncentration signifikant medan vorikonazol ökar efavirenz plasmakoncentration signifikant. Eftersom Emtenef är en fast doskombination kan inte dosen av efavirenz ändras (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med växtbaserade läkemedel som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av efavirenz (se avsnitt 4.5).

Administrering till patienter med:

- en familjehistoria av plötslig död eller medfödd förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogram, eller som har något annat kliniskt tillstånd som är känt för att förlänga QTc-intervallet.
- en historia med symtomatiska hjärtarytmier, kliniskt relevant bradykardi eller hjärtsvikt med minskad slagvolym från vänster kammare.
- svåra störningar i elektrolytbalans, t.ex. hypokalemi eller hypomagnesemi.

Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet (proarytmika).

Dessa läkemedel inkluderar:

- antiarytmika klass IA och III
- neuroleptika, antidepressiva medel
- vissa antibiotika inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, och antimykotika av imidazol- och triazoltyp
- vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin, astemizol)
- cisaprid
- flekainid
- vissa antimalariamedel
- metadon (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med andra läkemedel

Som en fast doskombination ska inte Emtenef ges samtidigt med andra läkemedel innehållande de ingående komponenterna emtricitabin eller tenofovirdisoproxil.

Detta läkemedel ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). Beroende på likheter med emtricitabin ska Emtenef inte ges samtidigt med andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Detta läkemedel ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid.

Samtidig administrering av Emtenef och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Emtenef och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte då plasmakoncentrationen av velpatasvir förväntas minska efter samtidig administrering med efavirenz vilket leder till nedsatt terapeutisk effekt av sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

Data saknas gällande säkerhet och effekt av en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisproxil i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Samtidig användning av extrakt av Ginkgo biloba rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Byte från en PI-baserad antiretroviral behandling

Tillgängliga data tyder för närvarande på en trend att byte till en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisproxil hos patienter som genomgår en PI-baserad antiretroviral behandling kan leda till ett sämre svar på behandlingen (se avsnitt 5.1). Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på ökningarna i virusmängd och biverkningar, eftersom säkerhetsprofilen för efavirenz skiljer sig från den för proteashämmare.

Opportunistiska infektioner

Patienter som får Emtenef eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer från hiv-infektion. Därför ska dessa patienter kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Överföring av hiv

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Effekt av föda

Administrering av Emtenef tillsammans med föda kan öka exponeringen av efavirenz (se avsnitt 5.2), vilket kan leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att Emtenef intas på fastande mage, företrädesvis vid sänggåendet.

Leversjukdom

Farmakokinetik, säkerhet och effekt av en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisproxil hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Emtenef är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av omfattande CYP-medierad metabolism av efavirenz måste försiktighet iakttagas vid tillförsel av Emtenef till patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på biverkningar, särskilt centralnervösa symtom. Laborrietester för utvärderande av leversjukdom bör utföras med regelbundna intervall (se avsnitt 4.2).

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsterapi (CART) en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom eller om bestående förhöjda serumtransaminasvärden på mer än 5 gånger normalvärdets övre gräns föreligger, krävs att fördelarna med fortsatt Emtenef behandling vägs mot de potentiella riskerna för signifikant levertoxicitet. Hos sådana patienter ska man överväga om behandlingen ska avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med andra läkemedel, vilka associeras med levertoxicitet, rekommenderas också övervakning av leverenzzymer.

Leverpåverkan

Rapporter om leversvikt efter godkännande gällde även patienter utan tidigare existerande leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer (se avsnitt 4.8). Övervakning av leverenzymerna ska övervägas för alla patienter oberoende av tidigare existerande leverdysfunktion eller andra riskfaktorer.

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B (HBV)- eller C-virus (HCV)

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med CART löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Läkare ska hänvisas till aktuella riktlinjer för hiv-behandling för optimal behandling av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV).

Om patienten samtidigt får antiviral terapi för hepatit B eller C, se även produktresumén för dessa läkemedel.

Säkerhet och effekt av en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil för behandling av kronisk HBV-infektion har inte studerats. I farmakodynamiska studier har man visat att emtricitabin och tenofovir, var för sig och i kombination, är aktiva mot HBV (se avsnitt 5.1). Begränsad klinisk erfarenhet tyder på att emtricitabin och tenofoviridisoproxil har anti-HBV-aktivitet när de används i antiretroviral kombinationsterapi för kontroll av hiv-infektion. Utsättande av behandling med Emtenef hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandlingen med detta läkemedel ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller under åtminstone fyra månader efter avslutad behandling med Emtenef. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom exacerbationer av hepatit efter utsatt behandling kan leda till leverdekomensation.

QTc-förlängning

QTc-förlängning har observerats vid användning av efavirenz (se avsnitt 4.5 och 5.1). För patienter med ökad risk för torsade de pointes eller som får läkemedel med känd risk för torsade de pointes bör alternativ till efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil övervägas.

Psykiska symtom

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar löpa större risk att få dessa allvarliga psykiska biverkningar. I synnerhet var allvarlig depression vanligare hos dem med depression i anamnesen. Efter godkännande har det också förekommit rapporter om allvarlig depression, död genom självmord, vanföreställningar, psykosliknande beteende och katatoni. Om patienter upplever symtom som allvarlig depression, psykos eller självmordstankar bör de rådås att genast kontakta sin läkare för att bedöma möjligheten att symtomen är relaterade till användning av efavirenz och i så fall, avgöra om riskerna med fortsatt behandling uppväger fördelarna (se avsnitt 4.8).

Centralnervösa symtom

Symtom som inkluderar, men inte är begränsade till yrsel, sömnlöshet, somnolens, försämrad koncentrationsförmåga och onormal drömmaktivitet är vanliga rapporterade biverkningar hos patienter som fått 600 mg efavirenz dagligen i kliniska studier. Yrsel har också observerats i kliniska studier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Huvudvärk har rapporterats i kliniska studier med emtricitabin (se avsnitt 4.8). Centralnervösa symtom uppkommer vanligtvis under de första en eller två dagarnas behandling och upphör vanligtvis efter de första 2 - 4 veckorna. Patienterna bör informeras att om dessa uppträder är det sannolikt att en förbättring av dessa vanliga symtom sker vid fortsatt behandling. De förutsäger inte en senare aktivering av något av de mindre vanliga psykiska symtomen.

Epileptiska anfall

Konvulsioner har i sällsynta fall observerats hos patienter som får efavirenz, vanligtvis i samband med att epileptiska anfall funnits med i anamnesen. Hos patienter som samtidigt får antikonvulsiva läkemedel vilka huvudsakligen metaboliseras i levern, såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital, kan plasmanivåerna behöva följas regelbundet. I en interaktionsstudie, minskade plasmakoncentrationerna av karbamazepin när

karbamazepin gavs tillsammans med efavirenz (se avsnitt 4.5). Försiktighet måste iaktas hos alla patienter med epileptiska anfall i anamnesen.

Nedsatt njurfunktion

Emtenef rekommenderas inte för patienter med måttlig till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min). Patienter med måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion behöver dosjustering av emtricitabin och tenofoviridisoproxil, som inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2). Användning av detta läkemedel bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Om samtidig användning med Emtenef och något nefrotoxiskt läkemedel (t.ex. aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir, interleukin-2) är oundvikligt, bör njurfunktionen övervakas en gång i veckan (se avsnitt 4.5).

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofoviridisoproxil och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om Emtenef administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofoviridisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla patienter innan behandling med Emtenef sätts in och att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) övervakas efter två till fyra veckors behandling, efter tre månaders behandling och därefter var tredje till var sjätte månad hos patienter utan renala riskfaktorer. Hos patienter som har haft nedsatt njurfunktion eller som löper risk att utveckla nedsatt njurfunktion krävs tätare övervakning av njurfunktionen.

Om serumfosfatvärdet är <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till <50 ml/min hos patienter som får Emtenef, bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Eftersom Emtenef är en kombinationsprodukt och dosintervallet för de enskilda komponenterna inte kan justeras, måste behandlingen med detta läkemedel avbrytas hos patienter som har en bekräftad kreatininclearancesänkning till <50 ml/min eller serumfosfatsänkning till <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med detta läkemedel vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Då det indikeras att man bör avbryta behandlingen med någon av komponenterna i Emtenef eller då dosjusteringar krävs, finns de enskilda komponenterna efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil tillgängliga.

Effekter på skelettet

Skelettanomalier som osteomalaci, som kan manifesteras sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofoviridisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8).

Tenofoviridisoproxil kan också orsaka en minskning av bentätheten (BMD).

I en 144-veckors kontrollerad klinisk studie (GS-99-903), som jämförde tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala medel, observerades små minskningar av skelettets BMD i höften och i ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningarna av mineraltätheten i ryggraden och förändringarna i benbiomarkörer från utgångsvärdet var signifikant större vid vecka 144 hos den grupp som fick tenofoviridisoproxil. Minskningarna av skelettets mineraltäthet i höften var signifikant större i den här gruppen fram till vecka 96. Under de 144 veckorna förelåg emellertid ingen ökad risk för frakturer och inga tecken på kliniskt relevanta skelettanomalier i denna studie.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en bostrad proteashämmare.

Sammantaget med tanke på de skelettabnormiteter som associerades med tenofoviridisoproxil och begränsningarna beträffande långtidsdata på effekten av tenofoviridisoproxil på skeletthälsa och frakturnrisk, alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Hudreaktioner

Milda till måttliga hudutslag har rapporterats för de enskilda komponenterna i en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Utslagen som associeras med efavirenz försvinner vanligen under fortsatt behandling. Lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förbättra toleransen och påskynda tillbakagång av utslag. Svåra utslag med blåsbildning, fuktig deskvamation eller ulceration har rapporterats hos mindre än 1 % av de patienter som behandlats med efavirenz (se avsnitt 4.8). Förekomsten av erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom var cirka 0,1 %. Behandling med Emtenef ska avbrytas hos patienter som utvecklar svåra utslag med åtföljande blåsbildning, deskvamation och slemhinne-engagemang eller feber. Erfarenheten av efavirenz hos patienter som avbrutit behandling med andra antiretrovirala läkemedel i NNRTI-klassen är begränsad. Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter som har haft en livshotande kutan reaktion (t.ex. Stevens-Johnsons syndrom) efter behandling med en NNRTI.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belegg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belegg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression och högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART.

Patienter ska rådask att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Patienter med hiv-1 mutationsstammar

Behandling med Emtenef bör undvikas hos patienter som har hiv-1-stammar med K65R, M184V/I eller K103N-mutationen (se avsnitt 4.1 och 5.1).

Äldre

En fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med Emtenef (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Emtenef innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med detta läkemedel. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Emtenef är en fast kombinationsprodukt ska den inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller komponenterna emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Detta läkemedel ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller efavirenz om det inte behövs för dosanpassning, t.ex. med rifampicin (se avsnitt 4.2). På grund av likheter med emtricitabin, ska detta läkemedel inte ges tillsammans med andra cytidinanaloger, såsom lamivudin. Emtenef ska inte ges samtidigt med adefovir dipivoxil eller läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid.

Efavirenz inducerar CYP3A4, CYP2B6 och UGT1A1 *in vivo*. Substanser som metaboliseras via dessa enzymer kan få minskade plasmakoncentrationer när de ges i kombination med efavirenz. Efavirenz kan inducera CYP2C19 och CYP2C9, men hämning har också observerats *in vitro* och nettoeffekten av samtidig administrering med substrat för dessa enzymer är inte fastställd (se avsnitt 5.2).

Exponeringen för efavirenz kan vara ökad när det ges med läkemedel (t.ex. ritonavir) eller föda (t.ex. grapefruktjuice) som hämmar CYP3A4- eller CYP2B6-aktivitet. Substanser eller växtbaserade läkemedel (t.ex. extrakt av Ginkgo biloba och Johannesört) som inducerar dessa enzymer kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av efavirenz. Samtidig användning av Johannesört är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av extrakt av Ginkgo biloba rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

In vitro- och farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att möjligheten för CYP-medierad interaktion mellan emtricitabin och tenofoviridisoproxil med andra läkemedel är liten.

Cannabinoidtestinteraktion

Efavirenz binder inte till cannabinoidreceptorer. Falskt positiva cannabinoidtestresultat i urin har rapporterats med några screeninganalyser hos icke-infekterade försökspersoner och hiv-infekterade patienter som fått efavirenz.

I sådana fall rekommenderas bekräftande tester med en mer specifik metod som gaskromatografi/masspektrometri.

Kontraindikationer vid samtidig användning

Emtenef ska inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimoizid, bepridil eller ergotalkaloider (till exempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin) då hämning av metabolismen av dessa kan leda till allvarliga livshotande händelser (se avsnitt 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: Samtidig administrering av Emtenef och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat eftersom det kan leda till förlust av virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir (se avsnitt 4.3 och tabell 1).

Vorikonazol: Samtidig administrering med standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad. Eftersom Emtenef är en fast doskombinationsprodukt, kan inte dosen av efavirenz ändras. Därmed ska inte vorikonazol och detta läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.3 och tabell 1).

Johannesört (Hypericum perforatum): Samtidig administrering med Emtenef och växtbaserade läkemedel innehållande Johannesört är kontraindicerad. Plasmakoncentrationsnivåer av efavirenz kan minska vid samtidig användning av Johannesört. Detta beror på att Johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. Om en patient redan använder Johannesört, avbryt behandlingen med Johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt efavirenznivåer. Efavirenznivåerna kan öka när användningen av Johannesört upphör. Den inducerande effekten av Johannesört kan kvarstå i minst 2 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3).

QT-förlängande läkemedel: Emtenef är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet och kan leda till torsade de pointes, såsom: antiarytmika klass IA och III, neuroleptika och antidepressiva medel, vissa antibiotika inklusive vissa medel i följande klasser: makrolider, fluorokinoloner, och antimykotika av imidazol- och triazoltyp, vissa ickesederande antihistaminer (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, vissa antimalariamedel och metadon (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling rekommenderas inte

Atanzavir/ritonavir: Det finns inte tillräckligt mycket data för att rekommendera samtidig administrering av atanzavir/ritonavir och Emtenef. Därmed kan inte samtidig administrering av atanzavir/ritonavir och detta läkemedel rekommenderas (se tabell 1).

Didanosin: Samtidig administrering av Emtenef och didanosin rekommenderas inte (se tabell 1).

Sofosbuvir/velpatasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Samtidig administrering av Emtenef och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 1).

Läkemedel med renal utsöndring: Eftersom emtricitabin och tenofovir huvudsakligen utsöndras via njurarna, kan samtidig administrering av Emtenef och läkemedel som påverkar njurfunktionen eller som konkurrerar om aktiv tubulär sekretion, leda till en ökning av plasmakoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet.

Man bör undvika att behandla med detta läkemedel om patienten samtidigt får eller nyligen genomgått behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel är, men begränsas inte till, aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

Prazikvantel: Samtidig användning med prazikvantel rekommenderas inte på grund av en signifikant minskning av plasmakoncentrationer av prazikvantel, med risk för behandlingssvikt på grund av ökad levermetabolism av efavirenz. Om kombinationen är nödvändig kan en ökad dos av prazikvantel övervägas.

Andra interaktioner

Interaktioner mellan Emtenef eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 1 nedan (ökning visas som “↑”, minskning som “↓”, oförändrat som “↔”, två gånger dagligen som “b.i.d.”, en gång dagligen som “q.d.” och en gång var åttonde timme som “q8h”). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parentes.

Tabell 1: Interaktioner mellan Emtenef eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel

Läke medel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läke medels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Virushämmande medel mot HIV		
Proteashämmare		
Atazanavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10) Samtidig administrering med atazanavir/ritonavir och tenofovir ledde till en ökad exponering för tenofovir. Högre koncentrationer av tenofovir skulle kunna förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och Emtenef rekommenderas inte.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alla administrerade tillsammans med föda)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔* (↓ 9 % till ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 till ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 till ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alla administrerade tillsammans med föda)	Atazanavir (på eftermiddagen): AUC: ↔*/** (↓ 10 % till ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % till ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 till ↑ 49) (CYP3A4-induktion). * jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. på kvällen utan efavirenz. Denna minskning i C _{min} för atazanavir kan påverka effekten av atazanavir negativt. ** baserat på historisk jämförelse. Samtidig användning av efavirenz tillsammans med atazanavir/ritonavir rekommenderas inte.	

Läke medel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läke medelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * lägre än rekommenderade doser. Liknande fynd förväntas med rekommenderade doser.	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4-induktion) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4-hämning)	Emtenef i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan leda till suboptimalt C _{min} för darunavir. Om Emtenef används i kombination med darunavir/ritonavir, ska behandlingen med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Darunavir/ritonavir skall användas med försiktighet i kombination med Emtenef. Se raden för ritonavir nedan. Övervakning av njurfunktion kan vara indicerad, särskilt hos patienter med bakomliggande systemisk eller renal sjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska läkemedel.
Darunavir/ritonavir/Tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * lägre än rekommenderad dos	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Övervakning av njurfunktion kan vara indicerad, särskilt hos patienter med bakomliggande systemisk eller renal sjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska läkemedel.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats. Med tanke på de olika eliminationsvägarna, är ingen interaktion att förvänta.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion.	Emtenef och fosamprenavir/ritonavir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	Se raden för ritonavir nedan.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 till ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % En liknande minskning av indinavirexponering sågs när indinavir 1 000 mg q8h gavs tillsammans med efavirenz 600 mg q.d. (CYP3A4-induktion) För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för indinavir givet tillsammans med en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Då den kliniska betydelsen av minskade koncentrationer av indinavir inte har visats, bör vikten av de observerade farmakokinetiska interaktionerna tas i beaktande när man väljer en behandling som innehåller både efavirenz, en komponent i Emtenef, och indinavir.

Läke medel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läke medelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir nedan.	
Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavir/Tenofovirdisoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Lopinavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66) Högre koncentration av tenofovir skulle kunna öka risken för tenofovirusassocierade biverkningar, inklusive njursjukdomar.	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för lopinavir/ritonavir givet tillsammans med en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och Emtenef rekommenderas inte.
Lopinavir/ritonavir mjuka kapslar eller oral lösning/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tablettor/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Väsentlig minskning av exponeringen av lopinavir, vilket gör det nödvändigt att dosjustera lopinavir/ritonavir. När efavirenz och två NRTI gavs i kombination med 533/133 mg lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) två gånger dagligen, resulterade detta i liknande plasmakoncentrationer av lopinavir som lopinavir/ritonavir (mjuka kapslar) 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz (historiska data). Lopinavirkoncentrationer:	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>↓ 30–40 %</p> <p>Lopinavirkoncentrationer: liknande som för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen utan efavirenz. Dosen av lopinavir/ritonavir måste justeras vid samtidig administrering av efavirenz. För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir nedan.</p>	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: Morgon AUC: ↑ 18 % (↑ 6 till ↑ 33) Kväll AUC: ↔ Morgon C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 till ↑ 38) Kväll C_{max}: ↔ Morgon C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 till ↑ 86) Kväll C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 till ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 till ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 till ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 till ↑ 46) (hämming av CYP-medierad oxidativ metabolism) När efavirenz gavs tillsammans med ritonavir 500 mg eller 600 mg två gånger dagligen, tolererades inte kombinationen väl (t.ex. inträffade yrsel, illamående, parastesi och gav förhöjda leverenzymmer). Det finns inte tillräckligt med data avseende toleransen av efavirenz och lågdosritonavir (100 mg, en eller två gånger dagligen).</p>	Samtidig administrering av ritonavir vid doser om 600 mg och Emtenef rekommenderas inte. Vid användning av Emtenef med lågdosritonavir bör det tas i beaktande att det finns en möjlighet att incidensen av Efavirenzassocierade biverkningar ökar pga. Eventuella farmakodynamiska interaktioner.

Läke medel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läke medels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Ritonavir/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. För samtidig administrering av efavirenz och lågdosritonavir i kombination med en proteashämmare, se avsnittet rörande ritonavir ovan.	Det finns inte tillräckligt med data för att göra dosrekommendationer för saquinavir/ritonavir givet tillsammans med Emtenef. Samtidig administrering av saquinavir/ritonavir och en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil rekommenderas inte. Användning av Emtenef i kombination med saquinavir som enda proteashämmare rekommenderas inte.
Saquinavir/ritonavir/Tenofoviridisoproxil	Det fanns inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner när tenofoviridisoproxil administrerades samtidigt med genom ritonavir förstärkt saquinavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
CCR5-antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 till ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 till ↓ 62) Efavirenzkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	Se produktresumé för läkemedel som innehåller maraviroc.
Maraviroc/Tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirkoncentrationerna inte uppmätta, ingen effekt förväntas.	
Maraviroc/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Integrashämmare		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkeldos/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Emtenef och raltegravir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Raltegravir/Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (interaktionsmekanismen är inte känd) Tenofovir:	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
	AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegravir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
NRTI och NNRTI		
NRTI/Efavirenz	Specifika interaktionsstudier har inte utförts med efavirenz och NRTI annat än för lamivudin, zidovudin och tenofoviridisoproxil. Kliniskt signifikanta interaktioner har inte påvisats och är inte att förvänta eftersom NRTI metaboliseras via en annan väg än efavirenz varför det är osannolikt att de konkurrerar om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar.	På grund av likheten mellan lamivudin och emtricitabin, en komponent i Emtenef, ska Emtenef inte ges samtidigt med lamivudin (se avsnitt 4.4).
NNRTI/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats.	Eftersom användning av två NNRTI inte visats vara fördelaktig vad gäller effekt och säkerhet, rekommenderas inte samtidig administrering av Emtenef och en annan NNRTI.
Didanosin/Tenofoviridisoproxil	Samtidig administrering med tenofoviridisoproxil och didanosin gav en 40–60 %-ig ökning av systematisk exponering för didanosin.	Samtidig administrering av Emtenef med didanosin rekommenderas inte. Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar.
Didanosin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats.	Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-cellalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofoviridisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
		testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.
Virushämmande medel mot hepatit C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54 % C_{max}: ↓ 45 % (CYP3A4 eller P-gp - induktion – påverkan på elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C_{max}: ↓ 87 % (CYP3A4 eller P-gp - induktion – påverkan på grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Samtidig administrering av Emtenef och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat eftersom det kan leda till förlust av virologiskt svar på elbasvir/grazoprevir. Denna förlust beror på signifikanta minskningar av plasmakoncentrationer av elbasvir/grazoprevir orsakade av induktion av CYP3A4 eller P-gp. Se produktresumén för elbasvir/grazoprevir för mer information.
Glekaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<p><i>Förväntad:</i> Glekaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓</p>	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir med efavirenz, en komponent i Emtenef, kan minska plasmakoncentrationerna av glekaprevir och pibrentasvir signifikant och leda till minskad behandlingseffekt. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir med Emtenef rekommenderas inte. Se produktinformationen för glekaprevir/pibrentasvir för mer information.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310071: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz:</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen bör följas noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg / 100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 till ↑ 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 till ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 till ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 till ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 till ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 till ↑ 143)</p>	Samtidig administrering av en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av Emtenef och sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) +	Interaktion har endast studerats med sofosbuvir/velpatasvir.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Förväntad: Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 till ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 till ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 till ↑ 45) C _{min} : ↔	Emtenef och sofosbuvir kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Antibiotika		
Klaritromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Klaritromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 till ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 35) Klaritromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 till ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 till ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 till ↑ 19) (CYP3A4-induktion) Hos icke-infekterade frivilliga utvecklade 46 % utslag när de erhöill efavirenz och klaritromycin.	Den kliniska betydelsen av dessa förändringar i plasmanivåer för klaritromycin är inte känd. Alternativ till klaritromycin (t.ex. azitromycin) kan övervägas. Andra makrolidantibiotika, såsom erytromycin, har inte studerats tillsammans med Emtenef.
Klaritromycin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Klaritromycin/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Läkemedel mot mykobakterier		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 till ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 till ↓ 56)	Den dagliga dosen av rifabutin bör höjas med 50 % vid administrering med Emtenef. Man bör överväga att dubbla rifabutindosen vid behandlingar där rifabutin ges 2

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 till ↑ 1) (CYP3A4-induktion)	eller 3 gånger i veckan med Emtenef. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2).
Rifabutin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rifabutin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 till ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 till ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 till ↓ 46) (CYP3A4 and CYP2B6 - induktion)	Vid samtidig behandling med Emtenef och rifampicin till patienter som väger 50 kg eller mer, kan ytterligare 200 mg/dag (800 mg totalt) av efavirenz ge en exponering liknande en daglig dos efavirenz på 600 mg vid användning utan rifampicin. Den kliniska effekten av denna dosjustering har inte utvärderats tillräckligt. Individuell tolerans och virologiskt svar bör beaktas vid dosjusteringen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering av rifampicin rekommenderas vid samtidig administrering med Emtenef.
Rifampicin/Tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./300 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Antimykotika		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 till ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 till ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 till ↓ 58) (minskning av koncentrationerna av itraconazol: CYP3A4-induktion) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 till ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 till ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Eftersom ingen dosrekommendation kan ges för itraconazol när det används med Emtenef bör en alternativ antimykotisk behandling övervägas.
Itrakonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Itrakonazol/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/Efavirenz	Posakonazol:	

Läke medel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läke medels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
(-/400 mg q.d.)	AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G-induktion)	Samtidig administrering av posakonazol och Emtenef ska undvikas om inte nyttan för patienten uppväger risken.
Posakonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Posakonazol/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitiv hämning av oxidativ metabolism) Samtidig administrering av standarddoser av efavirenz och vorikonazol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)	Eftersom Emtenef är en fast doskombinationsprodukt, kan inte efavirensdosen ändras, och därmed ska inte vorikonazol och Emtenef administreras samtidigt.
Vorikonazol/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vorikonazol/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Antimalariamedel		
Artemeter/Lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg tablett, 6 doser om 4 tabletter vardera under 3 dagar/600 mg q.d.)	Artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Eftersom sänkta koncentrationer av artemeter, dihydroartemisinin eller lumefantrin kan resultera i försämrad antimalariaeffekt, Rekommenderas försiktighet när Emtenef administreras samtidigt med artemeter/lumefantrintabletter.
Artemeter/Lumefantrin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Artemeter/Lumefantrin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/Efavirenz	Atovakvon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 till ↓ 84)	

Läke medel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läke medels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
(250/100 mg enkeldos/600 mg q.d.)	C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 till ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 till ↓ 65) C _{max} : ↔	Samtidig administrering av atovakvon/proguanil med Emtenef ska undvikas.
Atovakvon och proguanilhydroklorid/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atovakvon och proguanilhydroklorid/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Anthelmintika		
Prazikvantel/Efavirenz	Prazikvantel: AUC: ↓ 77 %	Samtidig administrering av Emtenef och prazikvantel rekommenderas inte.
ANTIKONVULSIVA LÄKEMEDEL		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 till ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 till ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 till ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 till ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 till ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 till ↓ 53) (minskning av koncentrationen av karbamazepin: CYP3A4-induktion; minskning av koncentrationen av efavirenz: CYP3A4 och CYP2B6-induktion). Samtidig administrering av högre doser av efavirenz eller karbamazepin har inte studerats.	Dosrekommendation för användning av Emtenef tillsammans med karbamazepin kan inte ges. Ett alternativt antikonvulsivt läkemedel bör övervägas. Plasmakoncentrationer av karbamazepin bör följas regelbundet.
Karbamazepin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Karbamazepin/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Fenytoin, Fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil har inte studerats. För efavirenz finns en risk för minskning eller ökning av plasmakoncentrationen för fenytoin, fenobarbital och andra antikonvulsiva läkemedel som utgör substrat för CYP-isozymer.	När Emtenef administreras tillsammans med antikonvulsiva medel som utgör substrat för CYP-isozymer, bör plasmakoncentrationer av antikonvulsiva medel följas regelbundet.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Valproinsyra/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz. Begränsade data tyder på att Emtenef inte har någon kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för valproinsyra.	Emtenef och valproinsyra kan administreras tillsammans utan dosjustering. Patienter ska övervakas med avseende på kontroll av epileptiska anfall.
Valproinsyra/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Valproinsyra/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt signifikanta interaktioner förväntas inte eftersom vigabatin och gabapentin uteslutande elimineras oförändrade i urinen. Det är därmed osannolikt att de konkurrerar om samma metaboliska enzym och eliminationsvägar som efavirenz.	Emtenef och vigabatin eller gabapentin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Vigabatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Vigabatin/Tenofoviridisoproxil Gabapentin/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Efavirenz kan höja eller sänka plasmakoncentrationer och förstärka eller försvaga effekter av warfarin eller acenokumarol.	Vid samtidig administrering med Emtenef kan dosjustering av warfarin eller acenokumarol krävas.
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 till ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 till ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 till ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 till ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktion)	Vid samtidig administrering med Emtenef bör dosökningarna av sertralin anpassas efter kliniskt svar.
Sertralin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sertralin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Emtenef och paroxetin kan administreras tillsammans utan dosjustering.
Paroxetin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Paroxetin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Eftersom fluoxetin har en liknande metabolisk profil som paroxetin, dvs. en kraftig CYP2D6-hämmande effekt, bör en liknande avsaknad av interaktion föreligga för fluoxetin.	
Fluoxetin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Fluoxetin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Norepinefrin- och dopaminåterupptagshämmare		
Bupropion/Efavirenz [150 mg enkeldos (fördröjd frisättning)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 till ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 47) Hydroxibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 till ↑ 80) (CYP2B6-induktion)	Ökningar av bupropion ska anpassas efter kliniskt svar, men den maximala rekommenderade dosen av bupropion ska inte överskridas. Ingen dosanpassning krävs för efavirenz.
Bupropion/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Bupropion/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
KARDIOVASKULÄRA LÄKEMEDEL		
Kalciumkanalblockerare		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 till ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 till ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 till ↓ 75)</p> <p>Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 till ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 till ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 till ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 till ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 till ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 till ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 till ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 26) (CYP3A4-induktion) Förhöjningen av de farmakokinetiska parametrarna för efavirenz anses inte vara kliniskt signifikanta.</p>	Vid samtidig administrering med Emtenef bör dosjustering av diltiazem anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Diltiazem/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin och Nikardipin	Interaktion med efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil har inte studerats. När efavirenz administreras tillsammans med en kalciumkanalblockerare som utgör ett substrat för CYP3A4-enzym, finns en risk för sänkta plasmakoncentrationer av kalciumkanalblockeraren.	Vid samtidig administrering med Emtenef bör dosjustering av kalciumkanalblockeraren anpassas efter kliniskt svar (se produktresumén för kalciumkanalblockeraren).
LIPIDSÄNKANDE LÄKEMEDEL		
HMG Co-A reductashämmare		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 till ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 till ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatin:</p>	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av atorvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>AUC: ↓ 35 % (↓ 13 till ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 till ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 till ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 till ↓ 51)</p> <p>Totalt aktiva HMG Co-A reductashämmare: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 till ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 till ↓ 26)</p>	Emtenef (se produktresumé för atorvastatin).
Atorvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Atorvastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 till ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 till ↑ 12)	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av pravastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Emtenef (se produktresumé för pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Pravastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 till ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 till ↓ 79)</p> <p>Simvastatinsyra: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 till ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 till ↓ 58)</p> <p>Totalt aktiva HMG Co-A reductashämmare: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 till ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 till ↓ 78) (CYP3A4-induktion)</p> <p>Samtidig administrering av efavirenz med atorvastatin, pravastatin eller simvastatin påverkade inte efavirenz AUC eller C_{max} värden.</p>	Kolesterolnivåer bör följas regelbundet. Dosjustering av simvastatin kan vara nödvändig vid samtidig administrering med Emtenef (se produktresumé för simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Simvastatin/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. Rosuvastatin utsöndras till stor del oförändrat via faeces, således förväntas	Emtenef och rosuvastatin kan administreras tillsammans utan dosjustering.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
	ingen interaktion med efavirenz.	
Rosuvastatin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Rosuvastatin/Tenofoviridisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Perorala: Etinylöstradiol+Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 till ↓ 25) Norelgestromin (aktiv metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 till ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 till ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 till ↓ 85) Levonorgestrel (aktiv metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 till ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 till ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 till ↓ 90) (induktion av metabolism) Efavirenz: ingen kliniskt signifikant interaktion. Den kliniska betydelsen av dessa effekter är inte känd.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception skall användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etinylöstradiol/ Tenofoviridisoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimat/Etinylöstradiol/ Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Injektion: Depomedroxioprogesteronacetat (DMPA)/ Efavirenz (150 mg IM enkeldos DMPA)	en 3-månaders interaktionsstudie konstaterades inga signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna för MPA mellan försökspersoner som fick efavirenz innehållande antiretroviral behandling och försökspersoner som inte fick antiretroviral behandling.	På grund av den begränsade information som finns tillgänglig skall en tillförlitlig barriärmetod för antikonception användas tillsammans med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	Andra prövare erhåll liknande resultat, även om plasmanivåerna av MPA varierade mer i den andra studien. I båda studierna låg plasmaprogesteron kvar på låga nivåer hos försökspersoner som fick efavirenz och DMPA, vilket överensstämmer med ovulationshämning.	
DMPA/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
DMPA/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Minskad exponering för etonogestrel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Efter godkännandet har det kommit enstaka rapporter om utebliven antikonception med etonogestrel hos patienter som exponerats för efavirenz.	En tillförlitlig barriärmetod för antikonception skall användas tillsammans med Hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.6).
Etonogestrel/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	
Etonogestrel/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
IMMUNSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Immunsuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (som cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaktionen har inte studerats. ↓ exponering av immunsuppressiva läkemedel kan förväntas (CYP3A4-induktion). Dessa immunsuppressiva läkemedel förväntas inte påverka exponeringen för efavirenz.	Dosjustering av det Immunsuppressiva läkemedlet kan krävas. Täta kontroller av koncentrationer av det immunsuppressiva läkemedlet under minst två veckor (tills stabila koncentrationer har uppnåtts) rekommenderas vid inrespektive utsättande av behandling med Emtenef.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Takrolimus/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovirdisoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDER		
Metadon/Efavirenz (35–100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 till ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 till ↓ 59) (CYP3A4-induktion) I en studie med hiv-infekterade intravenösa missbrukare, resulterade samtidig administrering av efavirenz och metadon i minskade plasmanivåer av metadon och tecken på opiatabstinenssymtom. Metadondosen höjdes i genomsnitt med 22 % för att lindra abstinenssymtomen.	Samtidig användning med Emtenef ska undvikas på grund av risken för QTc-förlängning (se avsnitt 4.3).
Metadon/Tenofovirdisoproxil (40–110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Metadon/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Ingen kliniskt signifikant interaktion.	Trots den minskade exponeringen av buprenorfin uppvisade ingen patient abstinenssymtom. Dosjustering av buprenorfin kanske inte är nödvändig vid samtidig administrering med Emtenef.
Buprenorfin/naloxon/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervall, om tillgängliga (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtenef (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Buprenorfin/naloxon/Tenofovirdisoproxil	Interaktionen har inte studerats.	

¹ Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

Metamizol: Samtidig administrering av efavirenz och metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer inklusive CYP2B6 och CYP3A4, kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationerna av efavirenz med potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför rekommenderas försiktighet när metamizol och efavirenz administreras samtidigt; kliniskt svar och/eller läkemedelskoncentrationer bör övervakas efter behov.

Studier gjorda med andra läkemedel

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när efavirenz gavs samtidigt med azitromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudin, syrabindande medel med aluminium/magnesiumhydroxid, famotidin eller flukonazol. Potentialen för interaktioner mellan efavirenz och andra azol-antimykotiska medel, såsom ketokonazol har inte studerats.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när emtricitabin gavs samtidigt med stavudin, zidovudin eller famciklovir. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när tenofovirdisoproxil gavs samtidigt med emtricitabin eller ribavirin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor (se nedan och avsnitt 5.3)

Kvinnor som tar Emtenef ska undvika att bli gravida. Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan detta läkemedel sätts in.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Antikonceptionsmedel av barriärtyp ska alltid användas i kombination med andra antikonceptionsmetoder (till exempel perorala eller andra hormonella antikonceptionsmedel, se avsnitt 4.5) vid pågående behandling med Emtenef.

På grund av den långa halveringstiden för efavirenz rekommenderas användning av lämpliga antikonceptionsmedel 12 veckor efter att man avslutat behandling med Emtenef.

Graviditet

Efavirenz: Det finns sju retrospektiva rapporter om fynd som överensstämmer med neuralrörsdefekt, inklusive meningomyelocele, samtliga hos mödrar som exponerats för behandlingsregimer där efavirenz ingick under första trimestern (samtliga fasta kombinationsläkemedel som innehåller efavirenz undantagna). Ytterligare två fall (ett prospektivt och ett retrospektivt) vilka innefattar händelser som överensstämmer med neuralrörsdefekt, har rapporterats med det fasta kombinationsläkemedlet som innehåller efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Ett orsakssamband mellan dessa händelser och användning av efavirenz har inte fastställts och den gemensamma nämnaren är inte känd. Eftersom neuralrörsdefekter uppträder inom de 4 första veckorna av fosterutveckling (vid den tid då neuralrören sluts), gäller denna eventuella risk, kvinnor som exponeras för efavirenz under graviditetens första trimester.

I juli 2013 hade 904 prospektiva graviditetsrapporter, avseende exponering under graviditetens första trimester med behandlingsregimer där efavirenz ingått, inkommit till det antiretrovirala graviditetsregistret

(APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*). Dessa graviditeter resulterade i 766 levande födda barn. Ett barn rapporterades ha en neuralrörsdefekt och frekvensen samt mönstret för andra medfödda defekter liknade såväl vad som setts hos barn som exponerats för behandlingsregimer utan efavirenz som i hiv-negativ kontrollgrupp. Incidensen av neuralrörsdefekt i den allmänna populationen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda barn.

Missbildningar har observerats hos foster från efavirenzbehandlade apor (se avsnitt 5.3).

Emtricitabin och tenofoviridisoproxil: En stor mängd data från gravida kvinnor (fler än 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Emtenef ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Amning

Det har visats att efavirenz, emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av efavirenz, emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Emtenef ska därför inte användas under amning.

Generellt sett, bör hiv-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av den fasta kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av efavirenz, emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Yrsel har dock rapporterats vid användandet av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil.

Efavirenz kan också orsaka nedsatt koncentrationsförmåga och/eller somnolens. Patienter bör instrueras att de bör undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att framföra fordon eller handha maskiner om de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil har studerats hos 460 patienter antingen i form av en fast kombinationstablett (studie AI266073) eller i form av var och en av komponenterna (studie GS-01-934). Biverkningarna överensstämde generellt med dem som sågs i tidigare studier med de enskilda komponenterna. De oftast rapporterade biverkningarna med åtminstone möjligt samband med en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter som behandlades i upp till 48 veckor i studie AI266073 var psykiska störningar (16 %), störningar i centrala och perifera nervsystemet (13 %) och störningar i magtarmkanalen (7 %).

Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme; neuropsykiatriska biverkningar (däribland svår depression, död genom självmord, psykosliknande beteende, epileptiska anfall); svår leverpåverkan; pankreatit och laktacidosis (ibland dödliga) har rapporterats.

Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och mindre vanliga fall av proximal renal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) som ibland leder till skelettabnormiteter (som i sällsynta fall bidrar till

frakturer) har också rapporterats. Övervakning av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

Utsättande av behandling med Emtenef hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit (se avsnitt 4.4).

Administrering av Emtenef med föda kan ge förhöjda koncentrationer av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Förteckning över biverkningar i tabellform

Biverkningarna från kliniska studier och erfarenheter efter godkännandet med en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och de enskilda komponenterna vid antiretroviral kombinationsbehandling redovisas i tabell 2 nedan, enligt organsystem, frekvens och den komponent/de komponenter i en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil till vilka biverkningarna kan hänföras. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Biverkningar associerade med användning av en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil: Biverkningar med åtminstone möjligt samband med en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil som rapporterades i studie AI266073 (över 48 veckor; n=203) och som inte har associerats med någon av de enskilda komponenterna i en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil var:

- Vanliga: - anorexi
 Mindre vanliga: - muntorrhet
 - osammanhängande tal
 - ökad aptit
 - minskad sexualdrift
 - myalgi

Tabell 2: Biverkningar associerade med en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil listade efter de n komponent/de komponenter till vilka biverkningarna kan hänföras

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>			
Vanliga		neutropeni	
Mindre vanliga		anemi ¹	
<i>Immunsystemet:</i>			
Vanliga		allergisk reaktion	
Mindre vanliga	hypersensitivitet		
<i>Metabolism och nutrition:</i>			
Mycket vanliga	hypertriglyceridemi ³		hypofosfatemi ²
Vanliga		hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga	hyperkolesterolemi ³		hypokalemi ²
Sällsynta			laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>			
Vanliga	depression (svåra hos 1,6 %) ³ , oro ³ , onormala drömmar ³ , insomnia ³	onormala drömmar, insomnia	
Mindre vanliga	suicidförsök ³ , suicidföreställningar ³ ,		

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
	psykos ³ , mani ³ , paranoia ³ , hallucinationer ³ , euforiskt humör ³ , påverkad labilitet ³ , förvirrat tillstånd ³ , aggression ³ , katatoni ³		
Sällsynta	själv mord ^{3,4} , inbillning ^{3,4} , neuros ^{3,4}		
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>			
Mycket vanliga		huvudvärk	yrsel
Vanliga	cerebellära koordinations och balansstörningar ³ , somnolens (2,0 %) ³ , huvudvärk (5,7 %) ³ , störd uppmärksamhet (3,6 %) ³ , yrsel (8,5 %) ³	yrsel	huvudvärk
Mindre vanliga	konvulsioner ³ , amnesi ³ , onormalt tänkande ³ , ataxi ³ , onormal koordination ³ , agitation ³ , tremor		
<i>Ögon:</i>			
Mindre vanliga	dimsyn		
<i>Öron och balansorgan:</i>			
Mindre vanliga	tinnitus, vertigo		
<i>Blodkärl:</i>			
Mindre vanliga	vallningar		
<i>Magtarmkanalen:</i>			
Mycket vanliga		diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga	diarré, kräkningar, buksmärta, illamående	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärtas, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga	pankreatit		pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>			
Vanliga	förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), Förhöjt gamma glutamyltransferas (GT)	förhöjt serum-ASAT och/eller förhöjt serum-ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Mindre vanliga	akut hepatit		
Sällsynta	leversvikt ^{3,4}		leversteatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>			

	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
Mycket vanliga	utslag (måttligt-svårt, 11,6 %, alla grader, 18 %) ³		utslag
Vanliga	klåda	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, utslag, klåda, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) ¹	
Mindre vanliga	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme ³ , svåra utslag (<1 %)	angioödem ⁴	
Sällsynta	fotoallergisk dermatit		angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>			
Mycket vanliga		förhöjt kreatinkinase	
Mindre vanliga			rabdomyolys ² , muskelsvaghet ²
Sällsynta			osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{2,4} , myopati ²
<i>Njurar och urinvägar:</i>			
Mindre vanliga			förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom
Sällsynta			njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ⁴ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>			
Mindre vanliga	gynekomasti		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>			
Mycket vanliga			asteni
Vanliga	trötthet	smärta, asteni	

¹ Anemi var vanligt och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanligt när emtricitabin gavs till pediatrika patienter.

² Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

³ Se avsnitt 4.8 Beskrivning av valda biverkningar för mer information.

⁴ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för antingen efavirenz, emtricitabin eller tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som behandlades med efavirenz i kliniska studier (n=3 969) eller som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n=1 563) eller som exponerats för tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n=7 319).

Beskrivning av valda biverkningar

Utslag: I kliniska studier med efavirenz var utslagen vanligen milda till måttliga makulopapulära hudutslag som uppträdde inom de första två veckorna efter att behandlingen med efavirenz inletts. Hos de flesta patienter försvann utslagen inom en månad vid fortsatt behandling med efavirenz. Emtenef kan återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av utslag. Användning av lämpliga antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas när Emtenef återinsätts.

Psykiska symtom: Patienter med psykiska störningar i anamnesen verkar ha större risk att få de allvarliga psykiska biverkningarna som finns listade i kolumnen för efavirenz i tabell 2.

Centralnervösa symtom: Centralnervösa symtom är vanliga med efavirenz, en av komponenterna i Emtenef. I kliniska, kontrollerade studier med efavirenz, upplevde 19 % av patienterna centralnervösa symtom med måttlig till svår intensitet (svår 2 %) och 2 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av sådana symtom. De börjar vanligen under efavirenzbehandlingens första eller andra dag och försvinner vanligen efter de första 2 - 4 veckorna. De kan inträffa oftare när Emtenef tas i samband med måltider möjligen beroende på förhöjda plasmanivåer av efavirenz (se avsnitt 5.2). Dosering vid sänggående verkar förbättra toleransen för dessa symtom (se avsnitt 4.2).

Leversvikt med efavirenz: Leversvikt som rapporterats efter godkännande, inklusive fall hos patienter utan tidigare existerande leversjukdom eller andra identifierbara riskfaktorer, karakteriserades ibland av ett fulminant förlopp som i vissa fall progredierade till transplantation eller dödsfall.

Nedsatt njurfunktion: Eftersom Emtenef kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8 Sammanfattning av säkerhetsprofil). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofoviridisoproxil. Hos vissa patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofoviridisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

Laktacidosis: Fall av laktacidosis har rapporterats med tenofoviridisoproxil enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som har predisponerande faktorer, såsom patienter med svårt nedsatt leverfunktion (klass C på CPT-skalan) (se avsnitt 4.3) eller patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att inducera laktacidosis, löper ökad risk för svår laktacidosis under behandling med tenofoviridisoproxil, inklusive dödlig utgång.

Metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros: Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Otillräckliga data avseende säkerhet finns tillgängliga för barn under 18 års ålder. Emtenef rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda populationer

Äldre: Emtenef har inte studerats hos patienter över 65 år. Det är mer sannolikt att äldre patienter har nedsatt lever- eller njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid behandling av äldre patienter med Emtenef (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Eftersom tenofoviridisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla patienter med lätt nedsatt njurfunktion som behandlas med Emtenef (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus: Endast ett begränsat antal patienter var samtidigt infekterade med HBV (n=13) eller HCV (n=26) i studie GS-01-934.

Biverkningsprofilen för efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil hos hiv-infekterade patienter med samtidig HBV- eller HCV-infektion liknade den som har observerats hos hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling: Hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan kliniska och laboriemässiga tecken på hepatit förekomma efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Några patienter som oavsiktligt tagit 600 mg efavirenz två gånger dagligen har rapporterat ökade centralnervösa symtom. En patient fick ofrivilliga muskelsammandragningar.

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov.

Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta avlägsnandet av ej absorberat efavirenz. Det finns ingen specifik antidot mot en överdos av efavirenz. Eftersom efavirenz är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys i väsentlig grad avlägsnar signifikanta mängder från blodet.

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovirdosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kod J05AR06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Efavirenz är en NNRTI av hiv-1. Efavirenz är en icke-kompetitiv hämmare av hiv-1 omvänt transkriptas (RT) och hämmar inte signifikant hiv-2 RT eller cellulära DNA-polymeraser (α , β , γ eller δ). Emtricitabin är en nukleosidanalog av cytidin. Tenofovirdisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat hämmar hiv-1 omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondrietoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av efavirenz på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, positiv och placebokontrollerad, fixerad enskild sekvens, crossover QT-studie över 3 perioder med 3 behandlingar hos 58 friska frivilliga med ett flertal CYP2B6-varianter representerade. Genomsnittlig C_{max} för efavirenz hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 *6/*6 efter administrering av en 600 mg daglig dos i 14 dagar var 2,25 gånger högre än genomsnittlig C_{max} som observerades hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6 *1/*1. Ett positivt samband mellan efavirenzkoncentration och QTc-förlängning observerades. Baserat på förhållandet mellan koncentration och QTc, var den genomsnittliga QTc-förlängningen och dess konfidensintervalls (90 %) övre gräns 8,7 ms och 11,3 ms hos friska frivilliga med genotyp CYP2B6*6/*6 efter administrering av 600 mg daglig dos under 14 dagar (se avsnitt 4.5).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Efavirenz har visat antiretroviral aktivitet mot de flesta non-clade B isolat (subtyp A, AE, AG, C, D, F, G, J, och N) men hade minskad antiretroviral aktivitet mot grupp O-virus. Emtricitabin visade antiretroviral aktivitet mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F och G. Tenofovir visade antiretroviral aktivitet mot hiv-1 clade A, B, C, D, E, F, G, och O. Både emtricitabin och tenofovir visade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 och antiretroviral aktivitet mot HBV.

I kombinationsstudier som utvärderade antiviral aktivitet med kombinationerna av efavirenz och emtricitabin tillsammans, efavirenz och tenofovir tillsammans, samt emtricitabin och tenofovir tillsammans *in vitro* observerades synergistiska antiretrovirala effekter.

Resistens

In vitro kan man selektera mot efavirenzresistens, och detta resulterade i enkel eller multipla aminosyresubstitutioner vid hiv-1 RT, inklusive L100I, V108I, V179D, och Y181C. K103N var den oftast observerade RT-substitutionen i virala isolat från patienter som fick en reboundeffekt av virusmängden under kliniska studier med efavirenz. Substitutioner vid RT-positioner 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eller 225 observerades också, men med lägre frekvens och ofta endast i kombination med K103N. Korsresistensprofiler för efavirenz, nevirapin och delavirdin *in vitro* visade att K103N-substitutionen ger förlust av känslighet för alla tre NNRTI.

Potentialen för korsresistens mellan efavirenz och NRTI är låg på grund av dess olika bindningsställen samt verkningsmekanismer. Potentialen för korsresistens mellan efavirenz och PI är låg på grund av de olika enzym som är inblandade.

Resistens mot emtricitabin eller tenofovir har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att en M184V eller M184I-RT-substitution utvecklats med emtricitabin eller en K65R-RT-substitution med tenofovir. Emtricitabinresistent virus med M184V/I-mutationen var korsresistent mot lamivudin, men bibehöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir eller didanosin och resulterar i reducerad känslighet för dessa läkemedel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Både K65R och M184V/I-mutationerna är fullt mottagliga för behandling

med efavirenz. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 RT selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir.

Patienter med hiv-1 som har uttryck av tre eller fler tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptassubstitution uppvisade nedsatt mottaglighet för behandling med tenofovirdisoproxil.

Resistens in vivo (patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare): I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, där efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil användes som enskilda komponenter (eller som efavirenz och en fast kombination av emtricitabin och tenofovirdisoproxil (Truvada) från vecka 96 till vecka 144), har genotypning utförts i plasma med hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv RNA >400 kopior/ml vid vecka 144, eller vid tidigt behandlingsavbrott (se avsnitt gällande *Klinisk erfarenhet*). Från och med vecka 144:

- M184V/I-mutationen utvecklades i 2/19 (10,5 %) isolat analyserade från patienter i gruppen som fick efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil och i 10/29 (34,5 %) isolat analyserade från gruppen som fick efavirenz + lamivudin/zidovudin (p-värde <0,05, Fisher's Exact Test som jämförde emtricitabin- + tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen för alla försökspersoner).
- Inga analyserade virus innehöll K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, övervägande K103N-mutationen, utvecklades hos virus från 13/19 (68 %) patienter i gruppen som fick efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil och hos virus från 21/29 (72 %) patienter i efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen. En sammanställning av utvecklingen av resistent mutationer visas i Tabell 3.

Tabell 3: Resistensutveckling i studie GS-01-934 vid vecka 144

	Efavirenz+ emtricitabin+ tenofovirdisoproxil fumarat (N=244)		Efavirenz+ lamivudin/zidovudin (N=243)	
Resistensanalys vid vecka 144	19		31	
Genotyper vid pågående behandling	19	(100 %)	29	(100 %)
Efavirenzresistens 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-värde <0,05, Fisher's Exact Test vid jämförelse mellan efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen och efavirenz + lamivudin/zidovudin-gruppen hos alla patienter.

¹ Andra efavirenzresistenta mutationer inklusive A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) och M230L (n=1).

² Tymidinanalog-relaterade mutationer inklusive D67N (n=1) och K70R (n=1).

I en öppen förlängningsstudie av GS-01-934, i vilken patienter fick en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil på fastande mage, sågs ytterligare tre fall av resistens. Alla tre patienter fick en fast doskombination av lamivudin och zidovudin (Combivir) och efavirenz i 144 veckor och övergick därefter till en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Två patienter med bekräftad virologisk reboundeffekt utvecklade substitutioner associerade med resistens mot efavirenz

(NNRTI), däribland de omvända transkriptassubstitutionerna K103N, V106V/I/M och Y188Y/C, vid vecka 240 (96 veckor på en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil) och vecka 204 (60 veckor på en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil). En tredje patient hade befintliga substitutioner associerade med resistens mot efavirenz (NNRTI) och den omvända transkriptassubstitutionen M184V som är associerad med resistens mot emtricitabin när förlängningsfasen med en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil påbörjades och upplevde ett suboptimalt virologiskt svar, och utvecklade de NRTI-resistensassocierade substitutionerna K65K/R, S68N och K70K/E vid vecka 180 (36 veckor på en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil).

För ytterligare information om resistens *in vivo* mot de enskilda komponenterna, se produktresumén för dessa läkemedel.

Klinisk effekt och säkerhet

I en 144 veckor lång öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934), där hiv-1-infekterade patienter som tidigare varit obehandlade med antiretrovirala läkemedel, antingen fick behandling en gång dagligen med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil eller en fast doskombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger dagligen och efavirenz en gång dagligen (se produktresumén för en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil). Patienter som slutförde 144-veckorsbehandling med endera behandlingsgruppen i studie GS-01-934 fick möjlighet att fortsätta i en förlängningsstudie med öppen behandling med en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på fastande mage. Data finns från 286 patienter som övergick till en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil: 160 hade tidigare behandlats med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil och 126 hade tidigare behandlats med lamivudin, zidovudin (som en fast kombination) och efavirenz. Höga frekvenser av virologisk suppression bibehölls av patienter från båda de initiala behandlingsgrupperna som därefter fick en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil i den öppna förlängningsstudien. Efter 96 veckors behandling med en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil förblev plasmakoncentrationerna hiv-1-RNA <50 kopior/ml hos 82 % av patienterna och <400 kopior/ml hos 85 % av patienterna (intention to treat analys (ITT), saknas = terapivikt).

Studie AI266073 var en 48 veckor lång randomiserad klinisk studie där hiv-infekterade patienter fick öppen behandling för att jämföra effekten av en fast kombination av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil med antiretroviral behandling bestående av minst två nukleosid eller nukleotid omvända transkriptashämmare (NRTI) tillsammans med en proteashämmare eller icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare; emellertid inte en behandling som innehöll alla komponenter (efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil). En fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil administrerades på fastande mage (se avsnitt 4.2). Patienterna hade aldrig haft virologisk svikt vid tidigare antiretroviral behandling, hade inga kända hiv-1 mutationer som visade resistens mot någon av de tre ingående komponenterna i en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil, och hade haft virologisk suppression i minst tre månader från studiestart. Patienterna övergick antingen till en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) eller fortsatte med sin ursprungliga antiretrovirala behandling (N=97). 48-veckors data visade att höga nivåer av virologisk suppression, jämfört med den ursprungliga behandlingen, bibehölls för de randomiserade patienter som hade övergått till en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se tabell 4).

Tabell 4: 48-veckors effektdata från studie AI266073 där en fast kombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil administrerades till antiretroviralt kombinationsbehandlade patienter med virologisk suppression

Effektmått	Behandlingsgrupp		Skillnad mellan en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och ursprunglig behandling (95 % CI)
	En fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=203) n/N (%)	Bibehållen ursprunglig behandling (N=97) n/N (%)	

Patienter med hiv-1 RNA <50 kopior/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % till 25,6 %)
M=exkluderad	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % till 6,7 %)
M=svikt	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % till 9,3 %)
Modifierad LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % till 2,7 %)
patienter med hiv-1 RNA <200 kopior/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % till 2,2 %)
M=exkluderad	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % till 4,2 %)
M=svikt	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % till 7,9 %)

PVR (KM): Rent virologiskt svar, fastställt med Kaplan Meier (KM) metoden

M: Saknas

Modifierad LOCF: Post hoc-analys där patienter som misslyckades virologiskt eller avbröt behandlingen på grund av biverkningar behandlades som svikter. För andra avhoppare tillämpades LOCF-metoden (last observation carried forward/sista noterade studiedata).

När de två strata analyserades separat var svarsfrekvenserna i det stratum med tidigare PI-behandling numeriskt lägre för patienter som övergick till en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil [92,4 % jämfört med 94,0 % för PVR (känslighetsanalys) för en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil - respektive SBR-patienter (SBR, stayed on their baseline regimen), en skillnad (95 % CI) på -1,6 % (-10 %, 6,7 %)]. I det tidigare NNRTI-stratum var svarsfrekvenserna 98,9 % jämfört med 97,4 % för en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil- respektive SBR-patienter, en skillnad (95 % CI) på 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

En liknande trend observerades i en subgruppsanalys av tidigare behandlade patienter med hiv-1-RNA <75 kopior/ml vid studiestart från en retrospektiv kohortstudie (data insamlade över 20 månader, se tabell 5).

Tabell 5: Underhåll av rent virologiskt svar (Kaplan Meier % (standardfel) [95 % CI]) enligt tidigare antiretroviral behandlingstyp vid vecka 48 för tidigare behandlade patienter med hiv-1-RNA <75 kopior/ml vid studiestart som övergick till en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (Kaiser Permanente patientdatabas)

Tidigare fast doskombination av komponenterna efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (N=299)	Tidigare NNRTI-baserad behandling (N=104)	Tidigare PI-baserad behandling (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 %]

För närvarande saknas data från studier med en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil på tidigare obehandlade patienter eller på tungt förbehandlade patienter. Klinisk erfarenhet av behandling med en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil saknas från patienter med virologisk svikt med tidigare antiretroviral behandling eller från kombinationer med andra antiretrovirala läkemedel.

Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion

Begränsad klinisk erfarenhet av patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion tyder på att emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsterapi för att behandla hiv-infektionen även resulterar i en reduktion av HBV-DNA (3 log₁₀-reduktion respektive 4–5 log₁₀-reduktion) (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil för barn under 18 års ålder har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Separata beredningsformer av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil användes för att bestämma farmakokinetiken för efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxil hos hiv-infekterade patienter.

Bioekvivalensen mellan en filmdragerad tablett av en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil och en 600 mg filmdragerad tablett av efavirenz, plus en hård kapsel med 200 mg emtricitabin, plus en 245 mg filmdragerad tablett av tenofoviridisoproxil fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner i studie GS-US-177-0105 (se tabell 6).

Tabell 6: Sammanfattning av farmakokinetikdata från studie GS-US-177-0105

Parameter	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofoviridisoproxil (n=45)		
	Test	Referens	GMR (%) (90 % CI)	Test	Referens	GMR (%) (90 % CI)	Test	Referens	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-sista} (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)	

Test: engångsdos med en fast kombinationstablett, intagen vid fastande tillstånd.

Referens: engångsdos av en 600 mg tablett av efavirenz, 200 mg kapsel av emtricitabin och 245 mg tablett av tenofoviridisoproxil intagen vid fastande tillstånd.

Värden för test och referens är medelvärden (% koefficient av variationen)

GMR = geometriskt medelvärde (geometric least-squares mean ratio), CI=konfidensintervall

Absorption

Hos hiv-infekterade patienter uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av efavirenz inom 5 timmar och steady-statekoncentrationer inom 6 till 7 dagar. Hos 35 patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen var den genomsnittliga maximala steady-state C_{max} 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [medel ± standardavvikelse (S.D) (% variationskoefficient (C.V.))], steady-state C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57 %) och AUC 184 ± 73 µM·timme (40 %).

Emtricitabin absorberas snabbt och uppnår en maximal plasmakoncentration inom 1-2 timmar efter administrering. Efter administrering av multipla orala emtricitabindoser till 20 hiv-infekterade patienter var steady-state C_{max} 1,8 ± 0,7 µg/ml (medel ± S.D.) (39 % CV), steady-state C_{min} 0,09 ± 0,07 µg/ml (80 %) och AUC 10,0 ± 3,1 µg·timme/ml (31 %) under en 24-timmars dosintervall.

Maximal plasmakoncentration av tenofovir har observerats inom 1 timma efter intag på fastande mage, då en enkeldos om 245 mg med tenofoviridisoproxil administrerats oralt till hiv-1-infekterade patienter. C_{max} och AUC (medel ± S.D.) (% CV) var 296 ± 90 ng/ml (30 %) respektive 2 287 ± 685 ng·timme/ml (30 %). Den orala biotillgängligheten av tenofovir från tenofoviridisoproxil hos fastande patienter var ungefär 25 %.

Påverkan av föda

En fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte utvärderats tillsammans med föda.

Administrering av efavirenzkapslar tillsammans med en måltid med hög fetthalt, jämfört med under fasta, ökade AUC och C_{max} för efavirenz med 28 % respektive 79 %. Administrering av tenofoviridisoproxil och

emtricitabin tillsammans med en fettrik eller en lätt måltid ökade tenofovirs medel AUC med 43,6 % respektive 40,5 % och C_{\max} med 16 % respektive 13,5 %, jämfört med vid administrering på fastande mage, utan att påverka koncentrationen av emtricitabin.

En fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil rekommenderas att tas på fastande mage eftersom föda kan öka koncentrationen av efavirenz och leda till en ökad biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.4 och 4.8). Det förutses att koncentrationen av tenofovir (AUC) blir cirka 30 % lägre efter administrering med en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på fastande mage, jämfört med när tenofovirdisoproxil administreras individuellt tillsammans med mat (se avsnitt 5.1).

Distribution

Efavirenz är högggradigt bundet (>99 %) till humana plasmaproteiner, företrädesvis albumin.

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var <4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml. Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin till cirka 1,4 l/kg. Efter oral administrering distribueras emtricitabin i stor utsträckning till hela kroppen. Förhållandet av koncentrationen i plasma till koncentrationen i blod var cirka 1.0 och sädesvätska till plasma cirka 4.0.

Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 % och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en koncentration av tenofovir mellan 0,01 och 25 µg/ml. Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för tenofovir till cirka 800 ml/kg. Efter oral administrering distribueras tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen.

Metabolism

Studier på människa och *in vitro* med humana levermikrosomer har visat att efavirenz huvudsakligen metaboliseras av CYP-systemet till hydroxylerade metaboliter med efterföljande glukuronidering av dessa hydroxylerade metaboliter. Dessa metaboliter är i huvudsak inaktiva mot hiv-1. *In vitro*-studierna tyder på att CYP3A4 och CYP2B6 är de isozymer som huvudsakligen står för metabolism av efavirenz, och att efavirenz hämmar CYP-isozymerna 2C9, 2C19 och 3A4. I *in vitro* studier hämmade inte efavirenz CYP2E1, och hämmade CYP2D6 och CYP1A2 endast vid koncentrationer väl över dem som erhöles kliniskt.

Efavirenz plasmakoncentration kan öka hos patienter med homozygot G516T, den genetiska varianten av isozym CYP2B6. Den kliniska innebörden av ett sådant samband är okänd. Möjligheten för en ökad frekvens samt allvarlighetsgrad av efavirenzrelaterade biverkningar kan dock inte uteslutas.

Efavirenz har visats inducera CYP3A4 och CYP2B6, resulterande i induktion av dess egen metabolism, vilket kan vara kliniskt relevant hos vissa patienter. Hos icke-infekterade frivilliga resulterade multipla doser på 200 - 400 mg dagligen i 10 dagar i en lägre ackumulation än den förväntade (22 - 42 % lägre) och en kortare terminal halveringstid på 40 - 55 timmar (halveringstid med engångsdos var 52 - 76 timmar). Efavirenz har också visat sig inducera UGT1A1. Exponeringar av raltegravir (ett UGT1A1-substrat) minskade i närvaro av efavirenz (se avsnitt 4.5, tabell 1). Även om data *in vitro* tyder på att efavirenz hämmar CYP2C9 och CYP2C19, har det förekommit motsägelsefulla rapporter om både ökade och minskade exponering för substrat för dessa enzymer vid samtidig administrering med efavirenz *in vivo*. Nettoeffekten av denna simultana administrering är inte fastställd.

Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). *In vitro*-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen som förmedlats av någon av de viktigaste humana CYP-isoformer som är involverade i läkemedelsbiotransformationer *in vitro*. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukuryltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

Eliminering

Efavirenz har en relativt lång terminal halveringstid på minst 52 timmar efter engångsdos (se även data från bioekvivalensstudien beskriven ovan) och 40 - 55 timmar efter multipla doser. Cirka 14–34 % av en radiomärkt dos av efavirenz återfanns i urinen och mindre än 1 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat efavirenz.

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering av emtricitabin cirka 10 timmar. Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i genomsnitt 307 ml/min.

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering av tenofovir cirka 12-18 timmar. Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70-80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i genomsnitt cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i elimineringen av tenofovir.

Farmakokinetik för särskilda populationer

Ålder

Farmakokinetiska studier med efavirenz, emtricitabin och tenofovir har inte gjorts på äldre patienter (över 65 år).

Kön

Farmakokinetiken för emtricitabin och tenofovir hos patienter tycks vara likartad mellan män och kvinnor. Begränsade data tyder på att kvinnor kan exponeras i högre grad för efavirenz men toleransen verkar inte vara lägre för efavirenz.

Etnicitet

Begränsade data tyder på att patienter från Asien och Stillahavsområdet kan exponeras i högre grad för efavirenz men toleransen verkar inte vara lägre för efavirenz.

Pediatrik population

Farmakokinetiska studier har inte gjorts med en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil på spädbarn eller barn under 18 års ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av efavirenz, emtricitabin och tenofovirdisoproxil efter samtidig administrering av de enskilda komponenterna eller som en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos hiv-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiska parametrar bestämdes efter administrering av engångsdoser av de enskilda komponenterna emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg, till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt kreatininclearance (CrCl) vid utgångsvärdet (normal njurfunktion när CrCl >80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 µg•timme/ml (25 %) till 20 µg•timme/ml (6 %), 25 µg•timme/ml (23 %) respektive 34 µg•timme/ml (6 %) hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 ng•timme/ml (12 %) till 3 064 ng•timme/ml (30 %), 6 009 ng•timme/ml (42 %) respektive 15 985 ng•timme/ml (45 %) hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med terminal njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 µg•timme/ml (19 %) för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 ng•timme/ml (29 %) för tenofovir.

Farmakokinetiken av efavirenz har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Mindre än 1 % av efavirenzdosen utsöndras dock oförändrad i urinen. Därmed borde exponering av efavirenz påverka minimalt vid nedsatt njurfunktion.

Emtenef rekommenderas inte till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min). Patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion kräver ändring av dosintervallet för emtricitabin och tenofovirdisoproxil, vilket inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för en fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos hiv-infekterade patienter med nedsatt leverfunktion. En fast doskombination av efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil bör ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Emtenef får inte användas av patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. I en enkeldosstudie med efavirenz fördubblades halveringstiden hos den enda patienten med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass C), vilket tyder på möjligheten av en mycket högre ackumuleringsgrad. En flerdosstudie med efavirenz visade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för efavirenz hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass A) jämfört med kontroller. Data var otillräckliga för att fastställa huruvida måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte klass B eller C) påverkar farmakokinetiken för efavirenz.

Farmakokinetiken för emtricitabin har inte studerats hos icke-HBV-infekterade patienter med olika grader av leverinsufficiens. I allmänhet liknade farmakokinetiken hos emtricitabin hos HBV-infekterade patienter den hos friska och hos hiv-infekterade patienter.

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil administrerades till icke-hiv-infekterade patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Farmakokinetiken av tenofovir ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efavirenz: Gångse studier avseende efavirenz säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. I studier avseende allmäntoxicitet observerades biliär hyperplasi hos cynomolgusapor som gavs efavirenz i ≥1 år vid en dos som resulterade i genomsnittliga AUC-värden cirka 2-faldigt högre än hos människor som givits den rekommenderade dosen. Den biliära hyperplasien gick tillbaka när medicineringen upphörde. Biliär fibros har observerats hos råttor. Kortvariga krampanfall observerades hos några apor som fick efavirenz i ≥1 år, vid doser som gav AUC-värden i plasma 4–13-faldigt högre än de hos människa som givits den rekommenderade dosen.

Efavirenz var inte mutagent eller klastogent i konventionella genotoxicitetsanalyser. Karcinogenicitetsstudier visade en ökad incidens av lever- och lungtumörer hos honnöss men inte hos hannöss. Mekanismen bakom tumörbildning och den potentiella relevansen för människa är okända. Karcinogenicitetsstudier hos hannöss, han- och honråttor var negativa.

Reproduktionstoxicitetsstudier visade en ökad fetal resorption hos råttor. Inga missbildningar observerades hos foster från efavirenzbehandlade råttor och kaniner. Emellertid observerades missbildningar hos 3 av 20 foster/nyfödda från efavirenzbehandlade cynomolgusapor som gavs doser som resulterade i

plasmakoncentrationer av efavirenz jämförbara med dem som erhållits hos människa. Anencefali och unilateral anoftalmi med sekundär förstoring av tungan observerades hos ett foster, mikrooftalmi hos ett annat foster och kluven gom hos ett tredje foster.

Emtricitabin: Gångse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Tenofovirdisoproxil: Gångse studier avseende tenofovirdisoproxils säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms därför ha möjlig klinisk relevans. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad mineraltätthet i skelettet (bone mineral density, BMD) (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5 -gånge exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40 -gånge exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (unscheduled DNA synthesis test) på primära hepatocyter från råttor. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råttor och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil: Studier med en kombination av dessa två komponenter visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier på minst en månad, jämfört med studier med de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium typ A (E468)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Magnesiumstearat (E470b)
Poloxamer 407
Röd järnoxid (E172)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med ett barnskyddande lock av polypropen innehållande 30 filmdragerade tabletter och en plastbehållare (HDPE) med torkmedel (kiselgel).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: 30 filmdragerade tabletter och en multipelförpackning med 90 (3 förpackningar med vardera 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34634

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.09.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.06.2022