

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (als maleaat).

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg natriummetabisulfiet en 105,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Roze, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet met afgeschuinde kanten, met een afmeting van ongeveer 21 mm x 11 mm, met aan de ene kant “M” gegraveerd en aan de andere kant “TME”.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan is een vaste dosiscombinatie van efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil. Het is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder met een virussuppressie tot HIV-1-RNA- concentraties < 50 kopieën/ml onder hun huidige antiretrovirale combinatietherapie gedurende meer dan drie maanden. Er mag bij patiënten geen virologisch falen zijn opgetreden bij eerdere antiretrovirale therapie en het moet bekend zijn dat patiënten voor het begin van hun eerste antiretrovirale behandeling niet geïnfecteerd waren door virusstammen met mutaties die een significante resistentie veroorzaken tegen een van de drie componenten van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Het bewijs dat efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil baat geeft, is voornamelijk gebaseerd op de gegevens na 48 weken van een klinisch onderzoek waarbij patiënten met stabiele virussuppressie met antiretrovirale combinatietherapie overschakelden op efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (zie rubriek 5.1). Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil aan nog niet eerder behandelde of aan uitgebreid voorbehandelde patiënten.

Er zijn geen gegevens beschikbaar die de combinatie van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil met andere antiretrovirale middelen ondersteunen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

## Dosering

### *Volwassenen*

De aanbevolen dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan is één tablet, eenmaal daags oraal in te nemen.

Wanneer een patiënt een dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan zo snel mogelijk innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

Aanbevolen wordt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan op de lege maag in te nemen, omdat voedsel de blootstelling aan efavirenz kan doen stijgen, waardoor de frequentie van bijwerkingen kan toenemen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Om de verdraagbaarheid van efavirenz met betrekking tot bijwerkingen op het zenuwstelsel te verbeteren, wordt toediening voor het slapen gaan aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Het is te verwachten dat de blootstelling aan tenofovir (AUC) na toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan op de lege maag ongeveer 30% lager zal zijn ten opzichte van de afzonderlijke component tenofoviridisoproxil wanneer die met voedsel wordt ingenomen (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de klinische vertaling van de verminderde farmacokinetische blootstelling. Bij patiënten met virussuppressie is de klinische relevantie van deze afname naar verwachting beperkt (zie rubriek 5.1).

Indien stopzetting van de behandeling met een van de componenten van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan is geïndiceerd of indien dosisaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil verkrijgbaar. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Als de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan wordt stopgezet, dient rekening te worden gehouden met de lange halfwaardetijd van efavirenz (zie rubriek 5.2) en de lange intracellulaire halfwaardetijden van emtricitabine en tenofovir. Vanwege de interindividuele variabiliteit van deze parameters en het gevaar van ontwikkeling van resistentie dienen de richtlijnen voor de behandeling van HIV te worden geraadpleegd, waarbij ook rekening moet worden gehouden met de reden voor stopzetting.

### *Dosisaanpassing*

Als Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend aan patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of hoger, kan toediening van nog eens 200 mg/dag (in totaal 800 mg) efavirenz worden overwogen (zie rubriek 4.5).

## Speciale patiëntgroepen

### *Ouderen*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

### *Nierfunctiestoornis*

Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval van emtricitabine en tenofovirdisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Patiënten met een lichte leverziekte (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klasse A) kunnen worden behandeld met de normale aanbevolen dosis

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen, vooral symptomen van het zenuwstelsel die gerelateerd zijn aan efavirenz (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Als de behandeling met

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV, dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

### Wijze van toediening

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan tabletten dienen eenmaal daags in hun geheel met water te worden doorgeslikt.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverfunctiestoornis (CPT, klasse C) (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil of ergotalkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylergonovine). Competitie door efavirenz om cytochroom P450 (CYP) 3A4 kan resulteren in remming van het metabolisme en potentieel ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen uitlokken (bijvoorbeeld hartritmestoornis, langdurige sedatie of respiratoire depressie) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met elbasvir/grazoprevir vanwege de verwachte significante verlagingen van de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir. Dit effect is het gevolg van inductie van CYP3A4 of P-gp door efavirenz en kan leiden tot verlies van het therapeutisch effect van elbasvir/grazoprevir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met voriconazol. Efavirenz verlaagt de plasmaconcentratie van voriconazol significant, terwijl voriconazol de plasmaconcentratie van efavirenz juist significant verhoogt. Aangezien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan een combinatieproduct met vaste doses is, kan de dosis van efavirenz niet worden gewijzigd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met kruidengeneesmiddelen met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), vanwege het risico van een lagere plasmaconcentratie en een geringer klinisch effect van efavirenz (zie rubriek 4.5).

Toediening aan patiënten met:

- een familiale voorgeschiedenis van plotseling overlijden of van aangeboren verlenging van het QTc-interval op electrocardiogrammen, of met een andere klinische aandoening waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengt,

- een voorgeschiedenis van symptomatische hartaritmie of met klinisch relevante bradycardie of met congestief hartfalen samen met verminderde linkerventriek-ejectiefractie,
- ernstige verstoringen van de elektrolytenbalans, bijv. hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (proaritmisch). Dit zijn onder andere:

- antiaritmica van klasse IA en III,
- neuroleptica, antidepressiva,
- bepaalde antibiotica, waaronder sommige middelen uit de volgende klassen: macroliden, fluorchinolonen, antimycotica van het imidazool- of triazooltype,
- bepaalde niet-sedatieve antihistaminica (terfenadine, astemizol),
- cisapride,
- flecaïnide,
- bepaalde antimalariamiddelen,
- methadon (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Als vaste combinatie dient efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die dezelfde werkzame componenten bevatten: emtricitabine of tenofoviridisoproxil. Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient niet gelijktijdig toegediend te worden met geneesmiddelen die efavirenz bevatten, tenzij dit nodig is voor dosisaanpassing, bijvoorbeeld met rifampicine (zie rubriek 4.2). Vanwege overeenkomsten met emtricitabine dient efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet gelijktijdig toegediend te worden met andere cytidine-analogen, zoals lamivudine (zie rubriek 4.5). Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil of met geneesmiddelen die tenofoviralfenamide bevatten.

Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir wordt niet aanbevolen omdat de plasmaconcentraties van velpatasvir en voxilaprevir naar verwachting dalen na gelijktijdige toediening met efavirenz, wat leidt tot een verminderd therapeutisch effect van sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Gelijktijdig gebruik van Ginkgo biloba-extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

##### Overstappen van een op een proteaseremmer gebaseerde antiretrovirale behandeling

De momenteel beschikbare gegevens laten een trend zien dat bij patiënten met een op een proteaseremmer gebaseerde antiretrovirale behandeling het overstappen op efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil kan leiden tot een afname van de respons op de therapie (zie rubriek 5.1). Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op een stijging van de virusbelasting en - vanwege het verschil in veiligheidsprofiel van efavirenz en proteaseremmers, op bijwerkingen.

## Opportunistische infecties

Patiënten die efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van HIV-infecties blijven ontwikkelen en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met HIV-geassocieerde aandoeningen.

## Invloed van voedsel

De toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz verhogen (zie rubriek 5.2) en kan tot een hogere frequentie van bijwerkingen leiden (zie rubriek 4.8). Het verdient aanbeveling efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil op de lege maag in te nemen, bij voorkeur voor het slapen gaan.

## Leverziekte

De farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil zijn bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. Omdat efavirenz hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door het CYP-systeem, is bij toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis voorzichtigheid geboden. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen van efavirenz, vooral symptomen van het zenuwstelsel. De leverziekte moet periodiek door middel van laboratoriumonderzoek worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een al bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, doen leverfunctieafwijkingen zich tijdens de antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) in een hogere frequentie voor en deze patiënten moeten dan ook volgens de standaardmethoden worden bewaakt. Als er aanwijzingen zijn voor een verslechtering van de leverziekte of bij aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan 5 maal de bovengrens van het normale bereik, moet het voordeel van voortgezette behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil worden afgewogen tegen de potentiële risico's van een significante levertoxiciteit. Bij deze patiënten moet een onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit, wordt controle van de leverenzymen ook aanbevolen.

## *Leverproblemen*

Er zijn ook postmarketingmeldingen gedaan van leverfalen bij patiënten zonder een al bestaande leverziekte of andere identificeerbare risicofactoren (zie rubriek 4.8). Controle van de leverenzymen moet in overweging worden genomen voor alle patiënten onafhankelijk van een al bestaande leverdisfunctie of andere risicofactoren.

## *Patiënten met HIV en gelijktijdige infectie met hepatitis B- of -C-virus (HBV of HCV)*

Patiënten met chronische hepatitis B of C die CART ondergaan, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

Artsen dienen de geldende richtlijnen voor de behandeling van HIV te raadplegen voor de optimale behandeling van HIV-infectie bij patiënten met gelijktijdige infectie met HBV.

Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie van hepatitis B of C ook de betreffende Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

De veiligheid en werkzaamheid van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil zijn niet onderzocht voor de behandeling van chronische HBV-infectie. Emtricitabine en tenofovir afzonderlijk en in combinatie hebben in farmacodynamische onderzoeken activiteit getoond tegen HBV (zie rubriek 5.1). Beperkte klinische ervaring duidt erop dat emtricitabine en tenofoviridisoproxil activiteit tegen HBV hebben wanneer deze in een antiretrovirale combinatietherapie voor het onder controle brengen van HIV-infectie worden gebruikt. Stoppen van de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie die stoppen met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, moeten gedurende ten minste vier maanden na het stoppen van de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil middels klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend worden gecontroleerd. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

### QTc-verlenging

Er is QTc-verlenging waargenomen bij het gebruik van efavirenz (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Voor patiënten met een verhoogd risico van torsade de pointes of die geneesmiddelen gebruiken met een bekend risico van torsade de pointes moeten alternatieven voor efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil worden overwogen.

### Psychische symptomen

Bij patiënten die met efavirenz zijn behandeld, zijn psychische bijwerkingen gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen lijken een groter risico te hebben op ernstige psychische bijwerkingen. Met name bij patiënten met depressie in de voorgeschiedenis kwam een ernstige depressie vaker voor. Er zijn ook postmarketingmeldingen gedaan van ernstige depressie, overlijden door zelfdoding, waanvoorstellingen psychoseachtig gedrag en katatonie. Aan patiënten moet het advies worden gegeven dat als zij symptomen krijgen zoals ernstige depressie, psychose of suïcidale gedachten, zij onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts om na te gaan of deze symptomen mogelijk verband houden met het gebruik van efavirenz en zo ja, vast te stellen of het risico van voortgezet gebruik zwaarder weegt dan de voordelen (zie rubriek 4.8).

### Neurologische symptomen

Bij patiënten die in klinisch onderzoek 600 mg efavirenz per dag kregen, zijn vaak bijwerkingen gemeld met inbegrip van, maar niet beperkt tot, duizeligheid, slaperigheid, slaperigheid, concentratiestoornissen en abnormaal dromen. In klinisch onderzoek met emtricitabine en tenofoviridisoproxil werd ook duizeligheid gemeld. In klinisch onderzoek met emtricitabine werd hoofdpijn gemeld (zie rubriek 4.8). Neurologische symptomen die samenhangen met het gebruik van efavirenz beginnen meestal tijdens de eerste dag of de eerste twee dagen van de therapie en verdwijnen over het algemeen na de eerste twee tot vier weken. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat als deze veelvoorkomende symptomen optreden, deze meestal bij voortzetting van de therapie verbeteren en niet het optreden van de minder vaak voorkomende psychische bijwerkingen in een later stadium voorspellen.

### Convulsies

Bij patiënten die efavirenz gebruikten, zijn convulsies waargenomen, meestal bij een bekende voorgeschiedenis van toevallen. Bij patiënten die gelijktijdig anticonvulsiva krijgen die voornamelijk door de lever worden gemetaboliseerd, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital, kan het nodig zijn periodiek de plasmaconcentraties te controleren. In een onderzoek naar interactie van geneesmiddelen waren de plasmaconcentraties van carbamazepine bij gelijktijdige toediening van carbamazepine en efavirenz verlaagd (zie rubriek 4.5). Bij alle patiënten met toevallen in de voorgeschiedenis moet voorzichtigheid worden betracht.

## Nierfunctiestoornis

Het gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een dosisaanpassing voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Het gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient te worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Indien gelijktijdig gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en nefrotoxische middelen (bijvoorbeeld aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir, interleukine-2) onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Gevalen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of gecombineerde niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

Het wordt aangeraden om bij alle patiënten de creatinineklaring te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) wordt ook gecontroleerd na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met een geschiedenis van renale disfunctie of bij patiënten met het risico van renale disfunctie moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Indien bij patiënten die efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil krijgen het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring is gedaald naar < 50 ml/min, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Aangezien efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil een combinatieproduct is en het doseringsinterval van de individuele componenten niet kan worden gewijzigd, moet de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil worden onderbroken bij patiënten bij wie een creatinineklaring van < 50 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) is bevestigd. Het onderbreken van de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld. Indien stopzetting van de behandeling met een van de componenten van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil is geïndiceerd of indien dosisaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil verkrijgbaar.

## Effecten op het bot

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofoviridisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

Tenofoviridisoproxil kan ook een afname in de botmineraaldichtheid (BMD) veroorzaken. In een 144 weken durend gecontroleerd klinisch onderzoek (GS-99-903) waarbij tenofoviridisoproxil werd vergeleken met stavudine in combinatie met lamivudine en efavirenz bij nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde volwassen patiënten, werd in beide behandelingsgroepen een kleine afname in de BMD van de heup en de wervelkolom waargenomen. Afname van BMD van de



wervelkolom en veranderingen in biomarkers voor de botten vanaf de uitgangswaarde waren in week 144 significant groter in de groep die met tenofoviridisoproxil werd behandeld. Afname van de BMD van de heup was in deze groep tot week 96 significant groter. Er was echter geen verhoogd risico van fracturen of een aanwijzing voor klinisch relevante botafwijkingen gedurende 144 weken in dit onderzoek.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer. Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofoviridisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose die een groot risico lopen op fracturen.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

### Huidreacties

Lichte tot matig-ernstige huiduitslag is gemeld bij gebruik van de individuele componenten van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. De met de efavirenz-component geassocieerde huiduitslag verdwijnt gewoonlijk bij voortzetting van de therapie. Geschikte antihistaminica en/of corticosteroiden kunnen de verdraagbaarheid verbeteren en de uitslag sneller doen verdwijnen. Ernstige huiduitslag met blaren, vochtige desquamatie of ulceratie is waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten die met efavirenz zijn behandeld (zie rubriek 4.8). De incidentie van erythema multiforme of Stevens-Johnson-syndroom was ongeveer 0,1%. Als de patiënten een ernstige uitslag ontwikkelen die gepaard gaat met blaren, desquamatie, mucosaletsels of koorts, moet de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil worden stopgezet. Er is weinig bekend over de effecten van efavirenz bij patiënten die stopten met het gebruik van andere antiretrovirale middelen uit de categorie non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's). Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen voor patiënten die een levensbedreigende huidreactie (bijvoorbeeld Stevens-Johnson-syndroom) hebben ondervonden terwijl ze een NNRTI gebruikten.

### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, is mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische

bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### Patiënten met HIV-1 met mutaties

Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 met de K65R-, M184V/I- of K103N- mutatie (zie rubrieken 4.1 en 5.1).

### Ouderen

Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde lever- of nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (zie rubriek 4.2).

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 7,5 mg natrium metyabisulfiet per dosis, wat zelden kan leiden tot ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 105,5 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Omdat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil bevat, kunnen interacties die met elk van deze middelen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan optreden. Onderzoek naar interacties met deze middelen is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Als vaste combinatie dient efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die de componenten emtricitabine of tenofoviridisoproxil bevatten. Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient niet gelijktijdig toegediend te worden met geneesmiddelen die efavirenz bevatten, tenzij dit nodig is voor dosisaanpassing, bijvoorbeeld met rifampicine (zie rubriek 4.2). Vanwege overeenkomsten met emtricitabine dient efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet gelijktijdig toegediend te worden met andere cytidine-analogen, zoals lamivudine. Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil of met geneesmiddelen die tenofoviralfenamide bevatten.

Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met metamizol, dat een inductor is van metaboliserende enzymen waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een vermindering in plasmaconcentraties van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Efavirenz is een *in vivo* inductor van CYP3A4, CYP2B6 en UGT1A1. De plasmaconcentraties van verbindingen die substraten zijn van deze enzymen kunnen bij gelijktijdig gebruik met efavirenz dalen. Efavirenz kan een inductor zijn van CYP2C19 en CYP2C9; er is echter *in vitro* ook inhibitie waargenomen en het netto-effect van gelijktijdige toediening met substraten van deze enzymen is niet duidelijk (zie rubriek 5.2).

De blootstelling aan efavirenz kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen (bijvoorbeeld ritonavir) of voedingsmiddelen (bijvoorbeeld grapefruitsap) die de activiteit van CYP3A4 of CYP2B6 remmen. Verbindingen of kruidengeneesmiddelen (bijvoorbeeld Ginkgo biloba-extracten en sint-janskruid) die deze enzymen induceren, kunnen de plasmaconcentraties van efavirenz verlagen. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van Ginkgo biloba-extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

*In vitro* en klinisch farmacokinetisch interactie-onderzoek heeft aangetoond dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties van emtricitabine en tenofoviridisoproxil met andere geneesmiddelen laag is.

#### Interactie met cannabinoïdtest

Efavirenz bindt zich niet aan cannabinoïdreceptoren. Met sommige screeningstests bij niet-geïnfecteerde proefpersonen en met HIV geïnfecteerde patiënten die efavirenz kregen, zijn vals-positieve testresultaten voor cannabinoïd in de urine gemeld. In dergelijke gevallen worden bevestigende tests met een specifiekere methode zoals gaschromatografie/massaspectrometrie aanbevolen.

#### Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil mag niet gelijktijdig worden toegediend met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozone, bepridil of ergotalkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylegonovine), omdat inhibitie van het metabolisme van deze stoffen tot ernstige, levensbedreigende bijwerkingen kan leiden (zie rubriek 4.3).

*Elbasvir/grazoprevir*: Gelijktijdige toediening van Atripla met elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot verlies van de virologische respons op elbasvir/grazoprevir (zie rubriek 4.3 en tabel 1).

*Voriconazol*: Gelijktijdige toediening van standaarddoses efavirenz en voriconazol is gecontra-indiceerd. Aangezien efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil een combinatieproduct met vaste doses is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd; daarom mogen voriconazol en

efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.3 en tabel 1).

*Sint-janskruid (Hypericum perforatum):* Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en sint-janskruid of kruidengeneesmiddelen die sint-janskruid bevatten, is gecontra-indiceerd. Bij gelijktijdig gebruik van sint-janskruid kan de plasmaconcentratie van efavirenz dalen als gevolg van inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen en/of transporteiwitten door sint-janskruid. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, moet het gebruik van sint-janskruid gestopt worden en moeten de virusconcentraties en waar mogelijk de concentratie efavirenz gecontroleerd worden. De efavirenzconcentratie kan na het stoppen met sint-janskruid stijgen. Het inductief effect van sint-janskruid kan tot minstens 2 weken na stopzetting van de behandeling aanhouden (zie rubriek 4.3).

*QT-verlengende geneesmiddelen:* Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen en die kunnen leiden tot torsade de pointes, zoals: antiaritmica van klassen IA en III, neuroleptica en antidepressiva, bepaalde antibiotica waaronder sommige middelen van de volgende klassen: macroliden, fluorochinolonen, antimycotica van het imidazool- en triazooltype, bepaalde niet-sedatieve antihistaminica (terfenadine, astemizol), cisapride, flecaïnide, bepaalde antimalariamiddelen en methadon (zie rubriek 4.3).

#### Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

*Atazanavir/ritonavir:* Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor atazanavir/ritonavir in combinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. Daarom wordt gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet aanbevolen (zie tabel 1).

*Didanosine:* Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie tabel 1).

*Sofosbuvir/velpatasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir:* Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

*Praziquantel:* Gelijktijdige toediening van efavirenz en praziquantel wordt niet aanbevolen vanwege de significante toename in plasmaconcentraties van praziquantel, met het risico op mislukken van de behandeling, vanwege het verhoogde hepatische metabolisme door efavirenz. Indien een combinatie nodig is, moet een hogere dosering praziquantel worden overwogen.

*Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen:* Omdat emtricitabine en tenofovir voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of die in competitie treden voor actieve tubulaire secretie (bijvoorbeeld cidofovir) leiden tot verhoogde serumconcentraties van emtricitabine, tenofovir en/of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden hiervan zijn onder andere aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2 (zie rubriek 4.4).

## Andere interacties

Interacties tussen efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.”, eenmaal daags als “q.d.” en eenmaal per 8 uur als “q8h”). Voor zover beschikbaar, zijn 90%-betrouwbaarheidsintervallen tussen haakjes weergegeven.

**Tabel 1: Interacties tussen efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antivirale middelen tegen HIV</b>		
<b>Proteaseremmers</b>		
Atazanavir/ritonavir/Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10) Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir met tenofovir resulteerde in een verhoogde blootstelling aan tenofovir. Hogere tenofovirconcentraties kunnen tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen.	Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% tot ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 tot ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 tot ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔** (↓ 10% tot ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔** (↓ 5% tot ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%** (↓ 16 tot ↑ 49) (inductie van CYP3A4). * Bij vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. 's avonds zonder efavirenz. Deze verlaging van de C <sub>min</sub> van atazanavir kan een negatief effect hebben op de werkzaamheid van atazanavir. ** Gebaseerd op historische vergelijking. Gelijktijdige toediening van efavirenz met atazanavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  *lager dan de aanbevolen doses; soortgelijke bevindingen worden verwacht met de aanbevolen doses.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (inductie van CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (inhibitie van CYP3A4)	De combinatie van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil met eenmaal daags darunavir/ritonavir 800/100 mg kan leiden tot een suboptimale C <sub>min</sub> van darunavir. Als efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil in combinatie met
Darunavir/ritonavir/Tenofovir-disoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)  *lager dan de aanbevolen dosis	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	darunavir/ritonavir moet worden gebruikt, dient het behandelingsschema van tweemaal daags darunavir/ritonavir 600/100 mg te worden gebruikt.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatieroutes wordt er geen interactie verwacht.	Darunavir/ritonavir moeten met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil. Zie de rij van ritonavir hieronder. Het controleren van de nierfunctie kan aangewezen zijn, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening, of bij patiënten die nefrotoxische middelen gebruiken.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Geen klinisch significante farmacokinetische interactie.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil en
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	fosamprenavir/ritonavir
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing. Zie de rij van ritonavir hieronder.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 tot ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Een soortgelijke verlaging van de blootstelling aan indinavir werd gezien wanneer indinavir 1.000 mg q8h met efavirenz 600 mg q.d. werd gegeven. (inductie van CYP3A4) Zie de paragraaf over ritonavir hieronder voor gelijktijdige toediening van efavirenz met lage doses ritonavir in combinatie met een proteaseremmer.	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor indinavir bij toediening samen met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. Hoewel de klinische betekenis van verlaagde indinavirconcentraties niet is vastgesteld, moet bij het kiezen van een behandelingsschema waarin efavirenz, een component van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, met indinavir wordt gecombineerd, de omvang van de waargenomen farmacokinetische interactie in overweging worden genomen.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinavir/Tenofoviridisoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinavir/ritonavir/Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 tot ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 tot ↑ 66) Hogere concentraties tenofovir zouden tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, kunnen doen toenemen.	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor lopinavir/ritonavir bij toediening samen met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. Gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir zachte capsules of orale oplossing/Efavirenz	Aanzienlijke daling van de blootstelling aan lopinavir, waardoor een dosisaanpassing van lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt. Bij toepassing in combinatie met efavirenz en twee NRTI's gaf tweemaal daags 533/133 mg lopinavir/ritonavir (zachte capsules) een ongeveer gelijke plasmaconcentratie van lopinavir als tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir (zachte capsules) zonder efavirenz (gegevens uit eerder onderzoek).	
Lopinavir/ritonavir tabletten/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Concentraties lopinavir: ↓ 30-40% Concentraties lopinavir: vergelijkbaar met lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags zonder efavirenz. Een dosisaanpassing van lopinavir/ritonavir is noodzakelijk wanneer deze samen met efavirenz worden gegeven. Zie de paragraaf over ritonavir hieronder voor gelijktijdige toediening van efavirenz met lage doses ritonavir in combinatie met een proteaseremmer.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	



Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir:  AUC 's ochtends: ↑ 18% (↑ 6 tot ↑ 33)  AUC 's avonds: ↔  C<sub>max</sub> 's ochtends: ↑ 24% (↑ 12 tot ↑ 38)  C<sub>max</sub> 's avonds: ↔  C<sub>min</sub> 's ochtends: ↑ 42% (↑ 9 tot ↑ 86)  C<sub>min</sub> 's avonds: ↑ 24% (↑ 3 tot ↑ 50)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 21% (↑ 10 tot ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 tot ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 tot ↑ 46)  (inhibitie van het CYP-gemedieerde oxidatieve metabolisme)</p> <p>De combinatie van efavirenz en tweemaal daags 500 mg of 600 mg ritonavir werd niet goed verdragen (zo zijn duizeligheid, misselijkheid, paresthesie en verhoogde leverenzymen opgetreden). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de verdraagbaarheid van efavirenz met lage doses ritonavir (100 mg, een- of tweemaal daags).</p>	<p>Gelijktijdige toediening van ritonavir in doses van 600 mg en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen. Bij gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met lage doses ritonavir moet de mogelijkheid van een hogere incidentie van efavirenzgerelateerde bijwerkingen in aanmerking worden genomen, vanwege een mogelijke farmacodynamische interactie.</p>
Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Ritonavir/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Zie de paragraaf over ritonavir hierboven voor gelijktijdige toediening van efavirenz met lage doses ritonavir in combinatie met een proteaseremmer.	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor saquinavir/ritonavir bij toediening samen met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil.
Saquinavir/ritonavir/Tenofoviridisoproxil	Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties bij gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en met ritonavir versterkt saquinavir.	Gelijktijdige toediening van saquinavir/ritonavir en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen. Het

<b>Geneesmiddel naar therapeutische gebieden</b>	<b>Effecten op concentraties geneesmiddel</b>  <b>Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar</b>  <b>(mechanisme)</b>	<b>Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met</b> <b>efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)</b>
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil in combinatie met saquinavir als enige proteaseremmer wordt niet aanbevolen.
<b>CCR5-antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 tot ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 tot ↓ 62) Geen efavirenzconcentraties gemeten; er wordt geen effect verwacht.	Zie de Samenvatting van de productkenmerken voor het geneesmiddel dat maraviroc bevat.
Maraviroc/Tenofoviridisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Geen tenofovirconcentraties gemeten; er wordt geen effect verwacht.	
Maraviroc/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
<b>Integrase strand transfer inhibitor</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkelvoudige dosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (inductie van UGT1A1)	efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en raltegravir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Raltegravir/Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (interactiemechanisme onbekend) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>NRTI's en NNRTI's</b>		
NRTI's/Efavirenz	De interactie tussen efavirenz en andere NRTI's dan lamivudine, zidovudine en tenofoviridisoproxil werd niet specifiek onderzocht. Klinisch significante interacties werden niet waargenomen en zijn onwaarschijnlijk, aangezien de NRTI's anders worden gemetaboliseerd dan efavirenz en zij dus waarschijnlijk niet in competitie treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatieroutes.	Als gevolg van de gelijkenis tussen lamivudine en emtricitabine, een component van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, dient efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet gelijktijdig toegediend te worden met lamivudine (zie rubriek 4.4).
NNRTI's/Efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Omdat is aangetoond dat gebruik van twee NNRTI's geen baat geeft wat betreft werkzaamheid en veiligheid, wordt gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en een ander NNRTI niet aanbevolen.
Didanosine/Tenofoviridisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen.
Didanosine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofoviridisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>Antivirale middelen tegen hepatitis C</b>		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C<sub>max</sub>: ↓ 45% (inductie van CYP3A4 of P-gp - effect op elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C<sub>max</sub>: ↓ 87% (inductie van CYP3A4 of P-gp - effect op grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot verlies van de virologische respons op elbasvir/grazoprevir. Dit verlies is het gevolg van significante verlagingen van de plasmaconcentraties van elbasvir/grazoprevir, veroorzaakt door inductie van CYP3A4 of P-gp. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor elbasvir/grazoprevir voor meer informatie.</p>
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<p><i>Verwacht:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓</p>	<p>Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz, een component van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, kan de plasmaconcentraties van glecaprevir en pibrentasvir significant verlagen, wat leidt tot een verminderd therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en glecaprevir/pibrentasvir wordt niet aanbevolen. Raadpleeg de voorschrijfinformatie voor glecaprevir/pibrentasvir voor meer informatie.</p>

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-3310071: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling van tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 tot ↑ 67) GS-3310071: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)	Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir en voxilaprevir. Gelijktijdige toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir/velpatasvir.  <i>Verwacht:</i> Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10) GS-3310071: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en sofosbuvir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
<b>Antibiotica</b>		
Clarithromycine/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycine: AUC: ↓ 39% (↓ 30 tot ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 35) Clarithromycine-14-hydroxymetaboliet: AUC: ↑ 34% (↑ 18 tot ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 tot ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 tot ↑ 19) (inductie van CYP3A4) Bij 46% van de niet-geïnfecteerde vrijwilligers ontstond huiduitslag bij gebruik van de combinatie efavirenz en claritromycine.	De klinische betekenis van deze veranderingen in de claritromycineplasmaconcentraties is niet bekend. Alternatieven voor claritromycine (bv. azitromycine) kunnen worden overwogen. Andere macrolide-antibiotica, zoals erytromycine, werden niet onderzocht in combinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil.
Clarithromycine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Clarithromycine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met  efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>Antimycobacteriële middelen</b>		
Rifabutine/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutine: AUC: ↓ 38% (↓ 28 tot ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 tot ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 tot ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 tot ↑ 1) (inductie van CYP3A4)	De dagelijkse dosis rifabutine moet bij toediening samen met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met 50% worden verhoogd. Verdubbeling van de dosis rifabutine is te overwegen bij behandelingsschema's waarbij rifabutine 2 of 3 maal per week in combinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt gegeven. Het klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende onderzocht. Bij aanpassing van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2).
Rifabutine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Rifabutine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Rifampicine/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 tot ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 tot ↓ 46) (inductie van CYP3A4 en CYP2B6)	Bij gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met rifampicine bij patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of hoger kan toediening van nog eens 200 mg/dag (in totaal 800 mg) efavirenz een blootstelling geven die vergelijkbaar is met een dagelijkse efavirenz dosis
Rifampicine/Tenofoviridisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	



Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Rifampicine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	van 600 mg zonder rifampicine. Het klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende onderzocht. Bij aanpassing van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2). Er wordt geen dosisaanpassing voor rifampicine aanbevolen bij gebruik samen met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil.
<b>Antimycotica</b>		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 tot ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 tot ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 tot ↓ 58) (afname van de concentraties itraconazol: inductie van CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 tot ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 tot ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 tot ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Omdat er geen dosisaanbeveling voor itraconazol bij gebruik met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil kan worden gedaan, moet een andere antimycotische behandeling worden overwogen.
Itraconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Itraconazol/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (inductie van UDP-G)	Het gelijktijdige gebruik van posaconazol en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient te worden vermeden,
Posaconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	tenzij het voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico.
Posaconazol/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (competitieve inhibitie van het oxidatieve metabolisme) Gelijktijdige toediening van standaard doses efavirenz en voriconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	Aangezien efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil een combinatieproduct met vaste doses is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd; daarom mogen voriconazol en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet gelijktijdig worden toegediend.
Voriconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Voriconazol/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>Antimalariamiddelen</b>		
Artemether/Lumefantrine/Efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doses van elk 4 tabletten gedurende 3 dagen/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihydroartemisinin (werkzame metaboliet): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4-inductie)	Omdat verlaagde concentraties artemether, dihydroartemisinin of lumefantrine kunnen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid tegen malaria, is voorzichtigheid geboden wanneer efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en artemether/lumefantrine-tabletten gelijktijdig worden toegediend.
Artemether/Lumefantrine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Artemether/Lumefantrine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Atovaquon en proguanilhydrochloride/Efavirenz (250/100 mg enkelvoudige dosis/600 mg q.d.)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 tot ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 tot ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 tot ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Gelijktijdige toediening van atovaquon/proguanil en efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient te worden vermeden.
Atovaquon en proguanilhydrochloride/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Atovaquon en proguanilhydrochloride/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 tot ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 tot ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 tot ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 tot ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 tot ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 tot ↓ 53) (afname van de concentraties carbamazepine: inductie van CYP3A4; afname van de concentraties efavirenz: inductie van CYP3A4 en CYP2B6) Gelijktijdige toediening van hogere doses van óf efavirenz óf carbamazepine is niet onderzocht.	Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met carbamazepine. Een ander anticonvulsivum moet worden overwogen. De plasmaconcentratie van carbamazepine moet periodiek worden gecontroleerd.
Carbamazepine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Carbamazepine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Fenytoïne, Fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten van CYP-isozyemen zijn	Interactie met efavirenz, emtricitabine of tenofoviridisoproxil is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van fenytoïne, fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten van CYP-isozyemen zijn, kunnen met efavirenz af- of toenemen.	Wanneer efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil gelijktijdig wordt toegediend met een anticonvulsivum dat een substraat is van CYP-isozyemen, moeten de concentraties anticonvulsivum periodiek worden gecontroleerd.
Valproïnezuur/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van efavirenz. Beperkte gegevens duiden erop dat er geen klinisch significant effect is op de farmacokinetiek van valproïnezuur.	Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en valproïnezuur kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing. Patiënten moeten worden bewaakt om convulsies onder controle te houden.
Valproïnezuur/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Valproïnezuur/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

<b>Geneesmiddel naar therapeutische gebieden</b>	<b>Effecten op concentraties geneesmiddel</b>	<b>Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met</b>
	<b>Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar</b> <b>(mechanisme)</b>	<b>efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)</b>
Vigabatrine/Efavirenz Gabapentine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interacties worden niet verwacht omdat vigabatrine en gabapentine uitsluitend onveranderd in de urine worden uitgescheiden en waarschijnlijk niet in competitie treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatieroutes als efavirenz.	Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en vigabatrine of gabapentine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Vigabatrine/Emtricitabine Gabapentine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Vigabatrine/Tenofoviridisoproxil Gabapentine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>ANTICOAGULANTIA</b>		
Warfarine/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties en effecten van warfarine of acenocoumarol zijn mogelijk verhoogd of verlaagd door efavirenz.	Een dosisaanpassing van warfarine of acenocoumarol kan noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)</b>		
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 tot ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 tot ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 tot ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 tot ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (inductie van CYP3A4)	Wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend, moet de dosis sertraline op geleide van de klinische respons worden verhoogd.
Sertraline/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Sertraline/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en paroxetine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Paroxetine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Paroxetine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

<b>Geneesmiddel naar therapeutische gebieden</b>	<b>Effecten op concentraties geneesmiddel</b>	<b>Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met</b>
	<b>Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar</b> <b>(mechanisme)</b>	<b>efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)</b>
Fluoxetine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Omdat fluoxetine een soortgelijk metabool profiel heeft als paroxetine, d.w.z. een krachtig remmend effect op CYP2D6, wordt met fluoxetine evenmin belangrijke interactie verwacht.	Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en fluoxetine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Fluoxetine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Fluoxetine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>Norepinefrine- en dopamineheropnameremmer</b>		
Bupropion/Efavirenz (150 mg enkelvoudige dosis [vertraagde afgifte]/600 mg q.d.)	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 tot ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 tot ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 tot ↑ 80) (inductie van CYP2B6)	De dosis bupropion moet op geleide van de klinische respons worden verhoogd, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion mag niet worden overschreden. Er is geen dosisaanpassing nodig voor efavirenz.
Bupropion/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Bupropion/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN</b>		
<b>Calciumantagonisten</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 tot ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 tot ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 tot ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 tot ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 tot ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 tot ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 tot ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 tot ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 tot ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 tot ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 tot ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 26) (inductie van CYP3A4) De stijging van de farmacokinetische parameters van efavirenz wordt niet klinisch significant geacht.	Dosisaanpassingen voor diltiazem, wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend, moeten plaatsvinden op geleide van de klinische respons (zie de Samenvatting van de productkenmerken voor diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Diltiazem/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Verapamil, Felodipine, Nifedipine en Nicardipine	Interactie met efavirenz, emtricitabine of tenofoviridisoproxil is niet onderzocht. Als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met een calciumantagonist die een substraat is van het CYP3A4-enzym, bestaat er kans op verlaging van de plasmaconcentraties van de calciumantagonist.	Dosisaanpassingen van calciumantagonisten, wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend, moeten plaatsvinden op geleide van de klinische respons (zie de Samenvatting van de productkenmerken voor de calciumantagonist).
<b>LIPIDENVERLAGENDE GENEESMIDDELEN</b>		
<b>HMG-CoA-reductaseremmers</b>		
Atorvastatine/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatine: AUC: ↓ 43% (↓ 34 tot ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 tot ↓ 26) 2-hydroxy-atorvastatine: AUC: ↓ 35% (↓ 13 tot ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 tot ↓ 23) 4-hydroxy-atorvastatine: AUC: ↓ 4% (↓ 0 tot ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 tot ↓ 51) Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers: AUC: ↓ 34% (↓ 21 tot ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 tot ↓ 26)	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van atorvastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor atorvastatine).
Atorvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Atorvastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Pravastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatine: AUC: ↓ 40% (↓ 26 tot ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 tot ↑ 12)	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van pravastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor pravastatine).
Pravastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Pravastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Simvastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatine: AUC: ↓ 69% (↓ 62 tot ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 tot ↓ 79) Simvastatinezuur: AUC: ↓ 58% (↓ 39 tot ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 tot ↓ 58) Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers: AUC: ↓ 60% (↓ 52 tot ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 tot ↓ 78) (inductie van CYP3A4) Gelijktijdige toediening van efavirenz met atorvastatine, pravastatine of simvastatine had geen invloed op de AUC- en C <sub>max</sub> -waarden van efavirenz.	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van simvastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor simvastatine).
Simvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Simvastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Rosuvastatine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Rosuvastatine wordt voornamelijk onveranderd via de faeces uitgescheiden; daarom wordt geen interactie met efavirenz verwacht.	Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en rosuvastatine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Rosuvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Rosuvastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
<b>HORMONALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Oraal: Ethinylestradiol+Norgestimaat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 tot ↓ 25) Norelgestromine (werkzame metaboliet): AUC: ↓ 64% (↓ 62 tot ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 tot ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 tot ↓ 85) Levonorgestrel (werkzame metaboliet): AUC: ↓ 83% (↓ 79 tot ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 tot ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 tot ↓ 90) (inductie van metabolisme) Efavirenz: geen klinisch significante interactie. De klinische betekenis van deze effecten is niet bekend.	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ethinylestradiol/Tenofoviridisoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimaat/Ethinylestradiol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Injectie: Depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM enkelvoudige dosis DMPA)	In een 3 maanden durend onderzoek naar interacties van geneesmiddelen werden er geen significante verschillen gevonden in de farmacokinetische parameters van MPA tussen patiënten die een antiretrovirale therapie met efavirenz kregen en patiënten die geen antiretrovirale therapie kregen. Soortgelijke resultaten werden waargenomen door andere onderzoekers, hoewel de plasmaconcentraties van MPA in het tweede onderzoek meer varieerden. In beide onderzoeken bleven de plasmaconcentraties van progesteron bij patiënten die efavirenz en DMPA kregen laag, wat overeenstemt met een onderdrukking van de ovulatie.	Aangezien er beperkte informatie beschikbaar is, moet naast hormonale anticonceptiva een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).
DMPA/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
DMPA/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Implantaat: Etonogestrel/Efavirenz	Een verminderde blootstelling aan etonogestrel kan worden verwacht (inductie van CYP3A4). Af en toe zijn er postmarketingmeldingen geweest van falende anticonceptie met etonogestrel bij patiënten die worden blootgesteld aan efavirenz.	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).
Etonogestrel/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Etonogestrel/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	



Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Immunosuppressiva die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. ↓ blootstelling aan het immunosuppressivum kan worden verwacht (inductie van CYP3A4). Het is niet te verwachten dat deze immunosuppressiva invloed hebben op de blootstelling aan efavirenz.	Dosisaanpassingen van het immunosuppressivum kunnen noodzakelijk zijn. Het wordt aangeraden om bij het starten of beëindigen van de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil de concentraties van het immunosuppressivum gedurende minstens twee weken (totdat stabiele concentraties zijn bereikt) nauwgezet te controleren.
Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Tenofoviridisoproxil: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	
<b>OPIOÏDEN</b>		
Methadon/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 tot ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 tot ↓ 59) (inductie van CYP3A4) In een onderzoek bij HIV-geïnfecteerde gebruikers van intraveneuze drugs leidde gelijktijdige toediening van efavirenz en methadon tot een verlaagde plasmaconcentratie van methadon en tekenen van opiaatontwenning. Ter verlichting van de ontwenningverschijnselen werd de methadondosis met gemiddeld 22% verhoogd.	Gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil moet worden vermeden wegens het risico van QTc-verlenging (zie rubriek 4.3).
Methadon/Tenofoviridisoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Methadon/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel  Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar  (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Buprenorfine/naloxon/Efavirenz	Buprenorfine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Geen klinisch significante farmacokinetische interactie.	Ondanks de verminderde blootstelling aan buprenorfine waren er geen patiënten die ontwenningverschijnselen vertoonden. Een dosisaanpassing van buprenorfine hoeft niet noodzakelijk te zijn wanneer gelijktijdig met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil toegediend.
Buprenorfine/naloxon/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Buprenorfine/naloxon/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

<sup>1</sup> De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

#### Onderzoek naar gebruik met andere geneesmiddelen

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen bij toediening van efavirenz met azitromycine, cetirizine, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudine, aluminium-/magnesiumhydroxide-antacida, famotidine of fluconazol. De potentiële interacties tussen efavirenz en andere azol-antimycotica, zoals ketoconazol, werden niet onderzocht.

Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties bij gelijktijdige toediening van emtricitabine met stavudine, zidovudine of famciclovir. Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties bij gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil met emtricitabine, of ribavirine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden (zie hieronder en rubriek 5.3)

Bij vrouwen die efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil ontvangen, moet zwangerschap worden voorkomen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voor de start van de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil een zwangerschapstest ondergaan.

##### Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Er moet tijdens de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil altijd een barrièremethode worden toegepast, samen met andere vormen van anticonceptie (zoals orale of andere hormonale anticonceptiva, zie rubriek 4.5). Vanwege de lange halfwaardetijd van efavirenz wordt aanbevolen om gedurende 12 weken na het stoppen met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil adequate anticonceptie maatregelen toe te passen.

## Zwangerschap

*Efavirenz*: Er zijn zeven retrospectieve meldingen van bevindingen die passen bij een neuraalbuisdefect, waaronder meningomyelokèle, alle bij moeders die in het eerste trimester waren blootgesteld aan behandelingen op basis van efavirenz (uitgesloten werden vastedosiscombinatietabletten met efavirenz). Twee additionele gevallen (1 prospectief en 1 retrospectief) waaronder voorvallen die passen bij een neuraalbuisdefect, zijn gemeld met de vastedosiscombinatietablet van efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil. Een causaal verband tussen deze voorvallen en het gebruik van efavirenz is niet vastgesteld en het gemeenschappelijke kenmerk is niet bekend. Omdat neuraalbuisdefecten optreden in de eerste 4 weken van de foetale ontwikkeling (wanneer neuraalbuizen zich sluiten), is dit potentiële risico relevant voor vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap aan efavirenz worden blootgesteld.

Vanaf juli 2013 heeft het *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)* prospectieve meldingen ontvangen van 904 zwangerschappen die in het eerste trimester zijn blootgesteld aan efavirenz bevattende behandelingen en die tot 766 levendgeboorten leidden. Bij één kind werd een neuraalbuisdefect gemeld, en de frequentie en het patroon van de andere aangeboren afwijkingen waren vergelijkbaar met die bij kinderen die waren blootgesteld aan behandelingen zonder efavirenz, en met die in de HIV-negatieve controlegroep. De incidentie van neuraalbuisdefecten in de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1.000 levendgeboorten.

Afwijkingen zijn waargenomen bij foetussen van apen die waren behandeld met efavirenz (zie rubriek 5.3).

*Emtricitabine en tenofoviridisoproxil*: Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine en tenofoviridisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch zijn. De resultaten van dieronderzoek met emtricitabine en tenofoviridisoproxil duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil noodzakelijk maakt.

## Borstvoeding

Het is aangetoond dat efavirenz, emtricitabine en tenofovir in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van efavirenz, emtricitabine en tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Derhalve mag efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen met HIV hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van efavirenz, emtricitabine of tenofoviridisoproxil op de vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter melding gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil. Efavirenz kan ook concentratiestoornissen en/of slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij bij het optreden van deze

symptomen geen potentieel risicovolle handelingen als autorijden en machines bedienen mogen verrichten.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De combinatie van efavirenz, emtricitabine en tenofovir-disoproxil is onderzocht bij 460 patiënten ofwel in de vorm van de efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil-tablet met vaste dosiscombinatie (onderzoek AI266073), ofwel in de vorm van de producten met de afzonderlijke componenten (onderzoek GS-01-934). De bijwerkingen kwamen over het algemeen overeen met die bijwerkingen die in eerder onderzoek met de afzonderlijke componenten zijn waargenomen. Bij patiënten die in onderzoek AI266073 maximaal 48 weken werden behandeld, waren de meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband hielden met efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil psychische stoornissen (16%), zenuwstelselaandoeningen (13%) en maagdarmsstelselaandoeningen (7%).

Ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en erythema multiforme, neuropsychische bijwerkingen (waaronder ernstige depressie, overlijden door zelfmoord, psychose-achtig gedrag, convulsies), ernstige leverproblemen pancreatitis en lactaatacidose (soms met fatale gevolgen) zijn gemeld.

In zeldzame gevallen zijn ook nierfunctiestoornis, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil krijgen (zie rubriek 4.4).

Stoppen van de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis (zie rubriek 4.4).

De toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz doen stijgen, waardoor de frequentie van bijwerkingen kan toenemen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring met efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil en de individuele componenten van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil bij antiretrovirale combinatietherapie worden in tabel 2 hieronder vermeld volgens lichaamssysteem/orgaanklasse, frequentie en de component(en) van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil waaraan de bijwerkingen worden toegeschreven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) of zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

*Bijwerkingen in samenhang met het gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil:* Tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil en gemeld zijn tijdens onderzoek AI266073 (gedurende 48 weken; n = 203), die niet in verband worden gebracht met een van de individuele componenten van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil, zijn onder meer:

- Vaak:               - anorexie
- Soms:               - droge mond  
                      - onsamenhangende spraak  
                      - verhoogde eetlust

- verminderd libido
- myalgie

**Tabel 2: Bijwerkingen in samenhang met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, vermeld volgens de component(en) van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil waaraan de bijwerkingen worden toegeschreven**

	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofoviridisoproxil
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>			
Vaak		neutropenie	
Soms		anemie <sup>1</sup>	
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>			
Vaak		allergische reactie	
Soms	overgevoeligheid		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>			
Zeer vaak			hypofosfatemie <sup>2</sup>
Vaak	hypertriglyceridemie <sup>3</sup>	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms	hypercholesterolemie <sup>3</sup>		hypokaliëmie <sup>2</sup>
Zelden			lactatacidose
<i>Psychische stoornissen:</i>			
Vaak	depressie (ernstig bij 1,6%) <sup>3</sup> , angst <sup>3</sup> , abnormale dromen <sup>3</sup> , slapeloosheid <sup>3</sup>	abnormale dromen, slapeloosheid	
Soms	zelfmoordpoging <sup>3</sup> , suïcidale gedachten <sup>3</sup> , psychose <sup>3</sup> , manie <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , hallucinatie <sup>3</sup> , euforie <sup>3</sup> , affectlabiliteit <sup>3</sup> , verwardheid <sup>3</sup> , agressie <sup>3</sup> , katatonie <sup>3</sup>		
Zelden	ten uitvoer gebrachte suïcide <sup>3,4</sup> , waanvoorstellingen <sup>3,4</sup> , neurose <sup>3,4</sup>		
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>			
Zeer vaak		hoofdpijn	duizeligheid
Vaak	cerebellaire coördinatien en evenwichtsstoornissen <sup>3</sup> , slaperigheid (2,0%) <sup>3</sup> , hoofdpijn (5,7%) <sup>3</sup> , aandachtsstoornis (3,6%) <sup>3</sup> , duizeligheid (8,5%) <sup>3</sup>	duizeligheid	hoofdpijn
Soms	convulsies <sup>3</sup> , amnesie <sup>3</sup> , abnormale gedachten <sup>3</sup> , ataxie <sup>3</sup> , gestoorde coördinatie <sup>3</sup> , agitatie <sup>3</sup> , tremor		
<i>Oogaandoeningen:</i>			

	<b>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil</b>		
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovirdisoproxil</b>
Soms	wazig zien		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:</i>			
Soms	tinnitus, vertigo		
<i>Bloedvataandoeningen:</i>			
Soms	blozen (flushing)		
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>			
Zeer vaak		diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak	diarree, braken, abdominale pijn, misselijkheid	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie	abdominale pijn, opgezette buik, flatulentie
Soms	pancreatitis		pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>			
Vaak	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogd gamma-glutamyltransferase (GGT)	verhoogd serum-ASAT en/of verhoogd serum-ALAT, hyperbilirubinemie	verhoogde transaminasen
Soms	acute hepatitis		
Zelden	leverfalen <sup>3,4</sup>		hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>			
Zeer vaak	huiduitslag (matig-ernstig tot ernstig, 11,6%, alle graden, 18%) <sup>3</sup>		huiduitslag
Vaak	jeuk	vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, huiduitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) <sup>1</sup>	
Soms	Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme <sup>3</sup> , ernstige huiduitslag (< 1%)	angio-oedeem <sup>4</sup>	
Zelden	foto-allergische dermatitis		angio-oedeem

	<b>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil</b>		
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovirdisoproxil</b>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>			
Zeer vaak		verhoogd creatinekinase	
Soms			rabdomyolyse <sup>2</sup> , spierzwakte <sup>2</sup>
Zelden			osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) <sup>2,4</sup> , myopathie <sup>2</sup>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>			
Soms			verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi
Zelden			nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) <sup>4</sup> , nefrogene diabetes insipidus
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</i>			
Soms	gynaecomastie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>			
Zeer vaak			asthenie
Vaak	vermoeidheid	pijn, asthenie	

<sup>1</sup> Bij toediening van emtricitabine aan pediatrische patiënten traden vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op.

<sup>2</sup> Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

<sup>3</sup> Zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor meer informatie.

<sup>4</sup> Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor efavirenz, emtricitabine of tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd behandeld met efavirenz in klinisch onderzoek (n = 3.969) of blootgesteld aan emtricitabine in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 1.563) of blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

**Huiduitslag:** In klinisch onderzoek met efavirenz ging het gewoonlijk om lichte tot matig-ernstige maculopapulaire huiduitslag die optrad in de eerste twee weken na het starten van de therapie met efavirenz. Bij de meeste patiënten verdween de uitslag bij voortzetting van de behandeling met efavirenz binnen één maand. Patiënten die de behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil wegens uitslag onderbreken, kunnen die later hervatten. Bij hervatting van de therapie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil wordt gebruik van geschikte antihistaminica en/of corticosteroïden aanbevolen.

**Psychische symptomen:** Patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen lijken een groter risico te lopen op de ernstige psychische bijwerkingen die staan vermeld in de kolom onder efavirenz in tabel 2.

*Neurologische symptomen:* Neurologische symptomen treden vaak op met efavirenz, een van de componenten van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. Bij gecontroleerd klinisch onderzoek van efavirenz had 19% van de patiënten matig-ernstige tot ernstige neurologische symptomen (2% ernstige) en 2% van de patiënten stopte met de therapie wegens dergelijke symptomen. Ze beginnen meestal tijdens de eerste dag of de eerste twee dagen van de therapie met efavirenz en verdwijnen over het algemeen na de eerste twee tot vier weken. Als efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil met de maaltijd wordt ingenomen, kunnen ze vaker optreden, mogelijk als gevolg van verhoogde efavirenspiegels in het plasma (zie rubriek 5.2). Bij toediening voor het slapen gaan lijkt de verdraagbaarheid van deze symptomen te verbeteren (zie rubriek 4.2).

*Leverfalen bij gebruik van efavirenz:* Leverfalen, waaronder gevallen bij patiënten zonder een al bestaande leverziekte of andere identificeerbare risicofactoren, zoals postmarketing gemeld, werd soms gekenmerkt door een fulminant verloop, in enkele gevallen met transplantatie of dood tot gevolg.

*Nierfunctiestoornis:* Aangezien efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Samenvatting van het veiligheidsprofiel). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig hoewel de behandeling met tenofoviridisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

*Lactaatacidose:* Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofoviridisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (CPT, klasse C) (zie rubriek 4.3), of patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

*Metabole parameters:* Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

*Immuunreactiveringssyndroom:* Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

*Osteonecrose:* Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende veiligheidsgegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 18 jaar. Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).



## Andere speciale patiëntgroepen

*Ouderen:* efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde lever- of nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (zie rubriek 4.2).

*Patiënten met nierfunctiestoornis:* Aangezien tenofoviridisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis die met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

*HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie:* Tijdens onderzoek GS-01-934 was slechts een beperkt aantal patiënten gelijktijdig geïnfecteerd met HBV (n = 13) of HCV (n = 26). Het bijwerkingenprofiel van efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie was gelijk aan het profiel dat waargenomen wordt bij HIV-patiënten zonder gelijktijdige HBV- of HCV-infectie. Zoals echter te verwachten was bij deze patiëntengroep, kwamen verhogingen in ASAT- en ALAT-spiegels vaker voor dan bij de algemene met HIV geïnfecteerde groep.

*Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling:* Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie kunnen klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opleveren na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Bij enkele patiënten die per ongeluk tweemaal per dag 600 mg efavirenz innamen, werden sterkere neurologische symptomen gezien. Bij één patiënt traden onwillekeurige spiercontracties op.

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) worden gecontroleerd, en moet waar nodig een ondersteunende standaardbehandeling worden toegepast.

Actieve kool kan worden gebruikt om niet-geabsorbeerd efavirenz te verwijderen. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen een overdosis efavirenz. Aangezien efavirenz zich sterk aan eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat er met dialyse significante hoeveelheden geneesmiddel uit het bloed worden verwijderd.

Maximaal 30% van de dosis emtricitabine en ongeveer 10% van de dosis tenofovir kan door middel van hemodialyse worden verwijderd. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir door middel van peritoneale dialyse kunnen worden verwijderd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR06.

## Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Efavirenz is een NNRTI van HIV-1. Efavirenz is een niet-competitieve remmer van HIV-1 reversetranscriptase (RT) en remt niet significant humaan immunodeficiëntievirus-2 (HIV-2) RT of cellulaire desoxyribonucleïnezuur (DNA)-polymerasen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  en  $\delta$ ). Emtricitabine is een nucleoside-analoog van cytidine. Tenofovirdisoproxil wordt *in vivo* omgezet in tenofovir, een nucleosidemonofosfaat (nucleotide) -analoog van adenosinemonofosfaat.

Emtricitabine en tenofovir worden door cellulaire enzymen gefosforyleerd om zo respectievelijk emtricitabinetrisfosfaat en tenofovirdifosfaat te vormen. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat zowel emtricitabine als tenofovir volledig kunnen worden gefosforyleerd wanneer ze in cellen samen worden gecombineerd. Emtricitabinetrisfosfaat en tenofovirdifosfaat remmen de HIV-1 reversetranscriptase competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft.

Zowel emtricitabinetrisfosfaat als tenofovirdifosfaat zijn zwakke remmers van DNA-polymerasen bij zoogdieren en *in vitro* noch *in vivo* waren er aanwijzingen van toxiciteit voor mitochondria.

## Elektrofysiologie van het hart

Het effect van efavirenz op het QTc-interval werd geëvalueerd in een open-label, positief en placebogecontroleerd QT-onderzoek met vaste enkele volgorde van 3 perioden en 3 behandelingen en crossover bij 58 gezonde proefpersonen, verrijkt op CYP2B6-polymorfismen. De gemiddelde  $C_{max}$  van efavirenz bij proefpersonen met CYP2B6 \*6/\*6-genotype na toediening van een dagelijkse dosis van 600 mg gedurende 14 dagen was 2,25 keer de gemiddelde  $C_{max}$  die werd waargenomen bij proefpersonen met het CYP2B6 \*1/\*1-genotype. Er werd een positieve relatie tussen de concentratie van efavirenz en QTc-verlenging waargenomen. Op basis van de concentratie-QTc-relatie zijn de gemiddelde QTc-verlenging en de bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval ervan 8,7 ms en 11,3 ms bij proefpersonen met het CYP2B6 \*6/\*6-genotype na toediening van een dagelijkse dosis van 600 mg gedurende 14 dagen (zie rubriek 4.5).

## Antivirale werking *in vitro*

Efavirenz vertoonde antivirale werking tegen de meeste non-B-isolaten (subtypen A, AE, AG, C, D, F, G, J en N), maar had een verminderde antivirale werking tegen groep O-virussen. Emtricitabine vertoonde antivirale werking tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G. Tenofovir vertoonde antivirale werking tegen HIV-1-subtypen A, B, C, D, E, F, G en O. Zowel emtricitabine als tenofovir vertoonde stamspecifieke werking tegen HIV-2 en antivirale werking tegen HBV.

In onderzoek naar de antivirale werking van de combinaties efavirenz en emtricitabine, efavirenz en tenofovir en emtricitabine en tenofovir werden *in vitro* additieve tot synergistische antivirale effecten waargenomen.

## Resistentie

Resistentie tegen efavirenz kan *in vitro* worden geselecteerd en resulteerde in één of meer aminozuursubstituties in HIV-1-RT, waaronder L100I, V108I, V179D en Y181C. K103N was de meest waargenomen RT-substitutie in virale isolaten van patiënten met een rebound in virusbelasting tijdens klinisch onderzoek met efavirenz. Substituties in RT-posities 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 of 225 werden ook waargenomen, maar met lagere frequenties, en vaak alleen in combinatie met K103N. De kruisresistentieprofielen van efavirenz, nevirapine en delavirdine *in vitro* toonden aan dat de K103N-substitutie een verlies van gevoeligheid voor alle drie NNRTI's veroorzaakt.

De kans op kruisresistentie tussen efavirenz en NRTI's is klein door de verschillende bindingsplaatsen op het substraat en het verschillende werkingsmechanisme. De kans op kruisresistentie tussen efavirenz en PI's is klein door de verschillende betrokken enzymsubstraten.

*In vitro* en bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten is resistentie tegen emtricitabine of tenofovirdisoproxil waargenomen door de ontwikkeling van een M184V- of M184I-substitutie in RT

bij emtricitabine of een K65R-substitutie in RT bij tenofoviridisoproxil. Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofoviridisoproxil en zidovudine. De K65R-mutatie kan ook door abacavir of didanosine worden geselecteerd en resulteert in een verminderde gevoeligheid voor deze middelen en voor lamivudine, emtricitabine en tenofoviridisoproxil. Tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 met de mutatie K65R. Zowel de K65R- als de M184V/I-mutatie blijft volledig gevoelig voor efavirenz. Bovendien is een K70E-substitutie in HIV-1 RT door tenofoviridisoproxil geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, lamivudine en tenofoviridisoproxil leidt.

Patiënten met HIV-1 bij wie drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (TAM's) aanwezig zijn met ofwel een M41L- ofwel een L210W-substitutie in RT, vertoonden verminderde gevoeligheid voor behandeling met tenofoviridisoproxil.

*In vivo resistentie (nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten):* Tijdens een 144 weken durend, open-label, gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) onder nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten, waarbij efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil als afzonderlijke preparaten (of als efavirenz en de vaste combinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxil van week 96 tot 114) werden toegediend, werd genotypering verricht op HIV-1-isolaten in plasma bij alle patiënten met bevestigde HIV RNA > 400 kopieën/ml in week 144 of bij vroegtijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel (zie de paragraaf over *Klinische ervaring*). In week 144:

- De M184V/I-mutatie ontwikkelde zich bij 2/19 (10,5%) geanalyseerde isolaten van patiënten in de groep met efavirenz + emtricitabine + tenofoviridisoproxil en bij 10/29 (34,5%) geanalyseerde isolaten van patiënten in de groep met efavirenz + lamivudine/zidovudine (p-waarde < 0,05, Fisher's Exact test voor vergelijking van alle patiënten van de emtricitabine + tenofoviridisoproxil-groep met die van de lamivudine/zidovudine-groep).
- Geen van de geanalyseerde virussen bevatte de K65R- of K70E-mutatie.
- Genotypische resistentie tegen efavirenz, voornamelijk de K103N-mutatie, ontwikkelde zich in virus van 13/19 (68%) patiënten in de groep met efavirenz + emtricitabine + tenofoviridisoproxil en in virus van 21/29 (72%) patiënten in de groep met efavirenz + lamivudine/zidovudine. Een samenvatting van de ontwikkeling van resistentiemutaties wordt weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3: Ontwikkeling van resistentie in onderzoek GS-01-934 tot en met week 144**

	Efavirenz+ emtricitabine+ tenofoviridisoproxil (N=244)		Efavirenz+ lamivudine/ zidovudine (N=243)	
Resistentieanalyse tot week 144		19		31
Tijdens de therapie voorgekomen genotypen	19	(100%)	29	(100%)
Efavirenz-resistentie <sup>1</sup>	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs <sup>2</sup>	0		2	(7%)

\* p-waarde < 0,05, Fisher's Exact test voor vergelijking van alle patiënten van de efavirenz + emtricitabine + tenofoviridisoproxil-groep met die van de efavirenz + lamivudine/zidovudine-groep.

<sup>1</sup> Andere efavirenz-resistentiemutaties waren A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) en M230L (n=1).

<sup>2</sup> Thymidine-analooggeassocieerde mutaties waren D67N (n=1) en K70R (n=1).

In de open-label verlengingsfase van onderzoek GS-01-934, waarin patiënten efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil op de lege maag kregen, werden nog 3 extra gevallen van resistentie waargenomen. Alle 3 patiënten hadden gedurende 144 weken een vaste dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine en efavirenz ontvangen en waren daarna overgeschakeld op efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. Twee patiënten met bevestigde virologische rebound ontwikkelden substituties geassocieerd met NNRTI-resistentie tegen efavirenz, waaronder reverse transcriptase-substituties K103N, V106V/I/M en Y188Y/C in week 240 (na 96 weken efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil) en week 204 (na 60 weken efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil). Een derde patiënt had al bij aanvang van de verlengingsfase met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bestaande substituties geassocieerd met NNRTI-resistentie tegen efavirenz en de reverse transcriptase-substitutie M184V geassocieerd met resistentie tegen emtricitabine. Deze patiënt vertoonde een suboptimale virologische respons en ontwikkelde in week 180 (na 36 weken efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil) de met NRTI-resistentie geassocieerde substituties K65K/R, S68N en K70K/E.

Raadpleeg voor aanvullende informatie over *in vivo* resistentie bij deze geneesmiddelen de Samenvatting van de productkenmerken voor de afzonderlijke componenten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een 144 weken durend, open-label, gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) ontvingen met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandeld waren, ofwel eenmaal daags efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil ofwel tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine plus eenmaal daags efavirenz (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor dit geneesmiddel). Patiënten die de behandeling van 144 weken in één van de behandelingsgroepen van het onderzoek GS-01-934 voltooiden, konden ervoor kiezen om verder te gaan in een open-label verlengingsfase van het onderzoek met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, in te nemen op de lege maag. Er zijn gegevens beschikbaar van 286 patiënten die zijn overgeschakeld op efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil: 160 waren daarvoor met efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil behandeld en 126 hadden daarvoor lamivudine/zidovudine en efavirenz ontvangen. Bij patiënten van beide aanvankelijke behandelingsgroepen die vervolgens in de open-label verlengingsfase van het onderzoek

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil kregen, bleven hoge percentages virussuppressie na het overschakelen op efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil gehandhaafd. Na 96 weken behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil bleven de plasma-HIV-1-RNA-concentraties bij 82% van de patiënten < 50 kopieën/ml en bij 85% van de patiënten < 400 kopieën/ml (intention-to-treat (ITT)-analyse, ontbreken = falen).

Onderzoek AI266073 was een 48 weken durend, open-label, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij met HIV geïnfecteerde patiënten, waarbij de werkzaamheid van efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil werd vergeleken met die van een antiretrovirale therapie bestaande uit ten minste twee nucleoside- of nucleotidereversetranscriptase-remmers (NRTI's) met een proteaseremmer of non-nucleoside reversetranscriptase-remmer; het was echter geen behandeling die alle efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil-componenten bevatte (efavirenz, emtricitabine en tenofovir disoproxil). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil werd op de lege maag toegediend (zie rubriek 4.2). Bij de patiënten was tijdens een eerdere antiretrovirale behandeling nooit virologisch falen opgetreden, de patiënten hadden geen bekende HIV-1-mutaties die resistentie veroorzaken tegen één van de drie componenten van efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil en hadden bij aanvang van het onderzoek gedurende ten minste drie maanden virussuppressie. De patiënten schakelden of over op efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N=203), of zetten hun oorspronkelijke antiretrovirale behandeling voort (N=97). De gegevens na 48 weken lieten zien dat bij de patiënten die gerandomiseerd waren voor de groep die overschakelde op efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil een hoge mate van virussuppressie gehandhaafd bleef, vergelijkbaar met die tijdens de oorspronkelijke behandeling (zie tabel 4).

**Tabel 4: Gegevens met betrekking tot de werkzaamheid na 48 weken van onderzoek AI266073, waarin efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil werd toegediend aan patiënten met virussuppressie onder antiretrovirale combinatietherapie**

Eindpunt	Behandelingsgroep		Verskil tussen efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil en de oorspronkelijke behandeling (95% BI)
	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N=203) n/N (%)	Voortzetting van de oorspronkelijke behandeling (N=97) n/N (%)	
<b>Patiënten met HIV-1 RNA &lt; 50 kopieën/ml</b>			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% tot 25,6%)
M=Uitgesloten	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% tot 6,7%)
M=Falen	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% tot 9,3%)
Gemodificeerd LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% tot 2,7%)
<b>Patiënten met HIV-1 RNA &lt; 200 kopieën/ml</b>			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% tot 2,2%)
M=Uitgesloten	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% tot 4,2%)
M=Falen	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% tot 7,9%)

PVR (KM): Pure virologic response, berekend volgens de Kaplan-Meier-methode (KM) M: Ontbrekend Gemodificeerd LOCF: Post-hoc analyse waarbij patiënten die virologisch faalden of vanwege de bijwerkingen met het gebruik stopten, als falen werden beschouwd; voor andere uitvallers werd de LOCF-methode (*last observation carried forward*) toegepast

Bij afzonderlijke analyse van de twee groepen (strata) waren de responspercentages in de groep met eerdere behandeling met proteaseremmer numeriek lager dan bij patiënten die op efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil waren overgestapt [92,4% versus 94,0% voor de PVR (sensitiviteitsanalyse) voor respectievelijk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil- en SBR-patiënten (*SBR, stayed on their baseline regimen*); een verschil (95% BI) van -1,6% (-10,0%,

6,7%]). In de groep met eerdere behandeling met NNRTI waren de responspercentages 98,9% versus 97,4% voor respectievelijk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil- en SBR-patiënten; een verschil (95% BI) van 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Een soortgelijke trend werd waargenomen in een subgroepanalyse van eerder behandelde patiënten met een uitgangswaarde voor HIV-1 RNA < 75 kopieën/ml van een retrospectief cohortonderzoek (gegevens verzameld over een periode van 20 maanden, zie tabel 5).

**Tabel 5: Handhaving van pure virologie response (Kaplan-Meier % (standaardfout) [95% BI]) volgens het type van eerdere antiretrovirale behandeling, in week 48 voor eerder behandelde patiënten met een uitgangswaarde voor HIV-1 RNA < 75 kopieën/ml en bij wie de therapie was overgezet op efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Kaiser Permanente patiëntendatabase)**

Eerdere efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil-componenten (N=299)	Eerdere behandeling op basis van NNRTI (N=104)	Eerdere behandeling op basis van proteaseremmer (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%]

Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil aan nog niet eerder behandelde of aan uitgebreid voorbehandelde patiënten. Er is geen klinische ervaring met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij patiënten bij wie virologisch falen optreedt tijdens een eerstelijns antiretrovirale behandeling of met efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

#### Patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV

Beperkte klinische ervaring bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV duidt erop dat behandeling met emtricitabine of tenofovirdisoproxil in antiretrovirale combinatietherapie voor het onder controle brengen van HIV-infectie ook resulteert in een reductie in HBV DNA (respectievelijk 3 log<sub>10</sub> reductie of 4 tot 5 log<sub>10</sub> reductie) (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De afzonderlijke preparaten van efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil werden gebruikt voor het bepalen van de farmacokinetiek van efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil, afzonderlijk toegediend aan met HIV geïnfekteerde patiënten. De bio-equivalentie van één efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil filmomhulde tablet met één efavirenz 600 mg filmomhulde tablet plus één emtricitabine 200 mg harde capsule plus één tenofovirdisoproxil 245 mg filmomhulde tablet (overeenkomend met 300 mg tenofovirdisoproxil), samen toegediend, werd na toediening van één enkele dosis aan nuchtere gezonde proefpersonen vastgesteld in onderzoek GS-US-177-0105 (zie tabel 6).

**Tabel 6: Samenvatting van farmacokinetische gegevens uit onderzoek GS-US-177-0105**

Parameters	Efavirenz (n=45)			Emtricitabine (n=45)			Tenofoviridisoproxil (n=45)		
	Test	Referentie	GMR (%) (90% BI)	Test	Referentie	GMR (%) (90% BI)	Test	Referentie	GMR (%) (90% BI)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
<b>AUC<sub>0-last</sub></b> (ng·h/ml)	125.623, 6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682, 6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
<b>AUC<sub>inf</sub></b> (ng·h/ml)	146.074, 9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854, 9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: een enkele tablet met vaste dosiscombinatie, ingenomen in nuchtere toestand.

Referentie: een enkele dosis van een tablet met 600 mg efavirenz, een capsule met 200 mg emtricitabine en een tablet met 300 mg tenofoviridisoproxil, ingenomen in nuchtere toestand.

De waarden voor Test en Referentie zijn: gemiddelde (% variatiecoëfficiënt)

GMR = geometric least-squares mean ratio, BI = betrouwbaarheidsinterval

### Absorptie

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten werden de piek-plasmaconcentraties van efavirenz na 5 uur bereikt en de *steady-state* concentraties na 6 tot 7 dagen. Bij 35 patiënten die eenmaal daags 600 mg efavirenz kregen, was de *steady-state* piekconcentratie (C<sub>max</sub>) 12,9 ± 3,7 µM (29%) [gemiddelde ± standaarddeviatie (S.D.) (variatiecoëfficiënt (%CV))], de *steady-state* C<sub>min</sub> was 5,6 ± 3,2 µM (57%) en de AUC 184 ± 73 µM·h (40%).

Emtricitabine wordt snel geabsorbeerd waarbij de piek-plasmaconcentraties 1 tot 2 uur na de dosisinname optreden. Na orale toediening van meerdere doses emtricitabine aan 20 met HIV geïnfecteerde patiënten was de *steady-state* C<sub>max</sub> 1,8 ± 0,7 µg/ml (gemiddelde ± S.D.) (39% CV), de *steady-state* C<sub>min</sub> was 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%) en de AUC 10,0 ± 3,1 µg·h/ml (31%) gedurende een doseringsinterval van 24 uur.

Na orale toediening van een enkele dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil aan met HIV-1 geïnfecteerde nuchtere patiënten werden binnen één uur maximale tenofovirconcentraties bereikt en waren de waarden voor C<sub>max</sub> en AUC (gemiddelde ± S.D.) (% CV) respectievelijk 296 ± 90 ng/ml (30%) en 2.287 ± 685 ng·h/ml (30%). Bij nuchtere patiënten was de orale biologische beschikbaarheid van tenofovir in tenofoviridisoproxil ongeveer 25%.

### *Invloed van voedsel*

De inname van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil in combinatie met voedsel is niet onderzocht.

Door toediening van efavirenz-capsules met een vetrijke maaltijd namen de gemiddelde AUC en C<sub>max</sub> van efavirenz met respectievelijk 28% en 79% toe, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. In vergelijking met toediening in nuchtere toestand nam de gemiddelde AUC van tenofovir bij toediening van tenofoviridisoproxil en emtricitabine in combinatie met een vetrijke maaltijd of een lichte maaltijd met respectievelijk 43,6% en 40,5% toe, en de C<sub>max</sub> met respectievelijk 16% en 13,5%, zonder dat daardoor de blootstelling aan emtricitabine werd beïnvloed.

Aanbevolen wordt efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil op de lege maag toe te dienen, omdat voedsel de blootstelling aan efavirenz kan doen stijgen, waardoor de frequentie van bijwerkingen kan toenemen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Het is te verwachten dat de blootstelling aan tenofovir (AUC) na toediening van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil op de lege maag ongeveer 30% lager zal zijn ten opzichte van de afzonderlijke component tenofovir disoproxil wanneer die met voedsel wordt ingenomen (zie rubriek 5.1).

### Distributie

Efavirenz bindt zich sterk (> 99%) aan humane plasmaproteïnen, hoofdzakelijk albumine. *In vitro* binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen is < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van emtricitabine ongeveer 1,4 l/kg. Na orale toediening wordt emtricitabine uitgebreid verdeeld over het gehele lichaam. De gemiddelde verhouding van plasma- tot bloedconcentratie was ongeveer 1,0 en de gemiddelde verhouding van sperma- tot plasmaconcentratie was ongeveer 4,0.

*In vitro* binding van tenofovir aan humaan plasma- of serumproteïne is minder dan respectievelijk 0,7% en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml. Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van tenofovir ongeveer 800 ml/kg. Na orale toediening wordt tenofovir uitgebreid verdeeld over het gehele lichaam.

### Biotransformatie

Onderzoek bij mensen en *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat efavirenz hoofdzakelijk door het CYP-systeem wordt gemetaboliseerd tot gehydroxyeerde metabolieten die vervolgens geglucuronideerd worden. Deze metabolieten zijn in wezen onwerkzaam tegen HIV-1. Het *in vitro* onderzoek doet vermoeden dat CYP3A4 en CYP2B6 de belangrijkste isozymen voor de metabolisatie van efavirenz zijn en dat efavirenz de CYP-isozymen 2C9, 2C19 en 3A4 remt. Bij *in vitro* onderzoek bleek efavirenz CYP2E1 niet te remmen en CYP2D6 en CYP1A2 alleen bij concentraties die veel hoger waren dan waarden die klinisch werden bereikt.

De plasmablootstelling aan efavirenz kan verhoogd zijn bij patiënten met de homozygote genetische variant G516T van het isozym CYP2B6. De klinische implicaties van een dergelijke associatie zijn onbekend; de mogelijkheid van een verhoogde frequentie en ernst van efavirenzgerelateerde bijwerkingen kan echter niet worden uitgesloten.

Van efavirenz is aangetoond dat het CYP3A4 en CYP2B6 induceert, en zo zijn eigen metabolisme induceert, wat bij sommige patiënten klinisch relevant kan zijn. Meerdere doses van 200 tot 400 mg per dag gedurende 10 dagen resulteerden bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers in een lagere accumulatie dan voorspeld (22 tot 42% lager) en een kortere terminale halfwaardetijd van 40 tot 55 uur (halfwaardetijd enkelvoudige dosis 52 tot 76 uur). Van efavirenz is ook aangetoond dat het UGT1A1 induceert. Blootstelling aan raltegravir (een substraat van UGT1A1) is verlaagd in aanwezigheid van efavirenz (zie rubriek 4.5, tabel 1). Hoewel *in vitro* gegevens erop wijzen dat efavirenz CYP2C9 en CYP2C19 remt, zijn er tegenstrijdige meldingen over zowel verhoogde als verlaagde blootstellingen aan substraten van deze enzymen bij gelijktijdige toediening met efavirenz *in vivo*. Het netto-effect van gelijktijdige toediening is niet duidelijk.

Emtricitabine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide diastereomeren (ongeveer 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (ongeveer 4% van de dosis). *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP-enzymen. Emtricitabine noch tenofovir remde *in vitro* het geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP-isoformen die bij geneesmiddelbiotransformatie zijn betrokken. Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.



## Eliminatie

Efavirenz heeft een relatief lange terminale halfwaardetijd van minimaal 52 uur na enkelvoudige doses (zie ook de gegevens van het hierboven beschreven bio-equivalentieonderzoek) en van 40 tot 55 uur na meerdere doses. Ongeveer 14 tot 34% van een radioactief gemerkte dosis efavirenz werd in de urine teruggevonden en minder dan 1% van de dosis werd ongewijzigd in urine uitgescheiden.

Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine ongeveer 10 uur. Emtricitabine wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden, waarbij de dosis volledig in urine (ongeveer 86%) en faeces (ongeveer 14%) wordt teruggevonden. Dertien procent van de dosis emtricitabine werd in de urine teruggevonden in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min.

Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van tenofovir ongeveer 12 tot 18 uur. Tenofovir wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij na intraveneuze toediening ongeveer 70 tot 80% van de dosis onveranderd in urine wordt uitgescheiden. De schijnbare klaring van tenofovir bedroeg gemiddeld ongeveer 307 ml/min. De nierklaring is geschat op ongeveer 210 ml/min, wat boven de glomerulusfiltratiesnelheid ligt. Dit wijst erop dat actieve tubulaire secretie een belangrijk deel vormt van de eliminatie van tenofovir.

## Farmacokinetiek bij speciale populaties

### *Leeftijd*

Er is bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) geen farmacokinetisch onderzoek met efavirenz, emtricitabine of tenofovir uitgevoerd.

### *Geslacht*

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir is bij mannelijke en vrouwelijke patiënten gelijk. Beperkte gegevens wijzen erop dat vrouwelijke patiënten een hogere blootstelling aan efavirenz hebben, maar zij lijken efavirenz niet slechter te verdragen.

### *Etniciteit*

Beperkte gegevens wijzen erop dat patiënten uit Azië en van de eilanden in de Stille Oceaan een hogere blootstelling aan efavirenz hebben, maar zij lijken efavirenz niet slechter te verdragen.

### *Pediatrische patiënten*

Er is bij zuigelingen en kinderen jonger dan 18 jaar geen farmacokinetisch onderzoek met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil na gelijktijdige toediening van de afzonderlijke preparaten of als efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil is bij met HIV geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis niet onderzocht.

De farmacokinetische parameters werden vastgesteld na toediening van enkelvoudige doses van de individuele preparaten emtricitabine 200 mg of tenofovirdisoproxil 245 mg aan niet met HIV geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis in diverse gradaties. De mate van nierfunctiestoornis werd gedefinieerd volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (normale nierfunctie indien creatinineklaring > 80 ml/min, een lichte nierfunctiestoornis bij creatinineklaring = 50 tot 79 ml/min, een matig-ernstige nierfunctiestoornis bij creatinineklaring = 30 tot 49 ml/min en een ernstige nierfunctiestoornis bij creatinineklaring = 10 tot 29 ml/min).

De gemiddelde (% CV) blootstelling aan emtricitabine nam toe van 12  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (25%) bij personen met een normale nierfunctie tot 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%), 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (23%) en 34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%) bij patiënten met respectievelijk een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

De gemiddelde (% CV) blootstelling aan tenofovir nam toe van 2.185 ng•h/ml (12%) bij patiënten met een normale nierfunctie tot 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) en 15.985 ng•h/ml (45%) bij patiënten met respectievelijk een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met een terminale nieraandoening (*end-stage renal disease, ESRD*) die hemodialyse nodig hebben, namen tussen twee dialyses de concentraties bij emtricitabine gedurende 72 uur aanzienlijk toe tot 53 µg•h/ml (19%), en bij tenofovir gedurende 48 uur tot 42.857 ng•h/ml (29%).

De farmacokinetiek van efavirenz is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Minder dan 1% van een dosis efavirenz wordt echter onveranderd in de urine uitgescheiden, zodat de invloed van een eventuele nierfunctiestoornis op blootstelling aan efavirenz waarschijnlijk minimaal is.

Het gebruik van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval van emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Leverfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet onderzocht bij met HIV geïnfecteerde patiënten met een leverfunctiestoornis. Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) en wordt afgeraden voor patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. In een onderzoek met een enkelvoudige dosis efavirenz was de halfwaardetijd bij de enige patiënt met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte, klasse C) verdubbeld, waardoor een veel hogere mate van accumulatie zou kunnen optreden. In een onderzoek met meerdere doses efavirenz was er geen significant effect op de farmacokinetiek van efavirenz bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte, klasse A) ten opzichte van de controlepatiënten. Er waren onvoldoende gegevens om te kunnen bepalen of een matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte, klasse B of C) invloed heeft op de farmacokinetiek van efavirenz.

De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij niet met HBV geïnfecteerde patiënten met leverinsufficiëntie in diverse gradaties. Over het algemeen was de farmacokinetiek van emtricitabine bij met HBV geïnfecteerde patiënten gelijk aan die bij gezonde proefpersonen en bij met HIV geïnfecteerde patiënten.

Aan niet met HIV geïnfecteerde patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de CPT-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing van tenofoviridisoproxil noodzakelijk is.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

*Efavirenz*: Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie over efavirenz duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering werd biliaire hyperplasie waargenomen bij cynomolgusapen die gedurende 1 jaar of langer efavirenz kregen toegediend in een dosis die resulteerde in gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 2 maal hoger waren dan die bij mensen die de aanbevolen dosis kregen. Na stopzetting van de toediening werd regressie van biliaire hyperplasie gezien. Biliaire fibrose is waargenomen bij ratten. Bij sommige apen die gedurende 1 jaar of langer efavirenz kregen toegediend in doses die leidden tot plasma-AUC-waarden die 4 tot 13 maal hoger waren dan die bij mensen die de aanbevolen dosis kregen, zijn niet-aanhoudende convulsies waargenomen.

Efavirenz was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests. In carcinogeniteitsonderzoek werd bij de vrouwtjesmuizen een hogere incidentie van lever- en longtumoren waargenomen, maar niet bij de mannetjesmuizen. Het mechanisme van de tumorvorming en de mogelijke relevantie ervan voor de mens zijn niet bekend. Carcinogeniteitsonderzoek bij mannetjesmuizen en mannetjes- en vrouwtjesratten was negatief.

Onderzoek naar de reproductietoxiciteit toonde een verhoogde foetale resorptie bij ratten. Er werden geen misvormingen waargenomen bij foetussen van met efavirenz behandelde ratten en konijnen. Bij 3 van de 20 foetussen/neonati van met efavirenz behandelde cynomolgusapen, die doses kregen toegediend resulterend in plasma-efavirenzconcentraties overeenkomend met die bij de mens, werden echter misvormingen waargenomen. Anencefalie en unilaterale anoftalmie met secundaire vergroting van de tong werden bij één foetus waargenomen, microftalmie bij een andere foetus en een gespleten gehemelte bij een derde foetus.

*Emtricitabine*: Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

*Tenofovir disoproxil*: Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie over tenofovirdisoproxil duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen  $\geq 5$  maal de blootstelling bij pediatrie of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening ( $\geq 40$  maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een stofafhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een urinetest (UDS) bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test.

Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in peri-/postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

*Combinatie van emtricitabine en tenofovirdisoproxil*: In onderzoek naar genotoxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende één maand of korter met de combinatie van deze twee componenten bleek er in vergelijking tot onderzoek met de afzonderlijke componenten geen exacerbatie van toxicologische effecten op te treden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Natriumcroscarmellose  
Hydroxypropylcellulose  
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Siliciumdioxide, colloidaal watervrij  
Natriummetabisulfiet (E223)  
Lactosemonohydraat  
IJzeroxide rood (E172)

#### Filmomhulling

IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide rood (E172)  
Macrogol  
Poly(vinylalcohol)  
Talk  
Titaniumdioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Flesverpakking van 30 tabletten: Gebruiken binnen 60 dagen na eerste opening.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE fles met een PP-schroefdop of PP kindveilige Schroefdop met een aluminium sluiting en droogmiddel gelabeld "DO NOT EAT".

Verpakkingen: 30, 90 filmomhulde tabletten

Multiverpakkingen: 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten.

OPA/alu/PE/HDPE/aluminium blisterverpakking met 30 en 90 tabletten.

OPA/alu/PE/HDPE/aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking met 30 x 1, 90 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 september 2017  
Datum van laatste verlenging: 24 mei 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom 2900,  
Hongarije

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS EN ETIKET (OP FLES)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten  
efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofoviridisoproxil (als maleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. natriummetabisulfit en lactosemonohydraat.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

[alleen op de buitenverpakking]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

&lt;Fles van 30 tabletten:&gt;Na openen binnen 60 dagen gebruiken.

[alleen op de buitenverpakking van de 30 tabletten]

Datum van openen:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

[alleen op de buitenverpakking]

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1222/001

EU/1/17/1222/002

EU/1/17/1222/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan

[alleen op de buitenverpakking]

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [alleen op de buitenverpakking]

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

[alleen op de buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING FLES (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten  
efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (als maleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. natriummetabisulfit en lactosemonohydraat.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:  
Na openen binnen 60 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1222/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
BINNENDOOS VAN MULTIVERPAKKING FLES (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten  
efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (als maleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. natriummetabisulfiet en lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten.

Onderdeel van een multiverpakking, kan niet los verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Na openen binnen 60 dagen gebruiken.

Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1222/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten  
efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (als maleaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. natriummetabisulfaat en lactosemonohydraat.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)  
90 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1222/004 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1222/005 90 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1222/006 30 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)  
EU/1/17/1222/007 90 x 1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosis)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan, 600 mg/200 mg/245 mg, filmomhulde tabletten**

efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan bevat drie werkzame stoffen** die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV):

- Efavirenz is een non-nucleoside reversetranscriptase-remmer (NNRTI)
- Emtricitabine is een nucleoside reversetranscriptase-remmer (NRTI)
- Tenofoviridisoproxil is een nucleotide reversetranscriptase-remmer (NtRTI)

De werking van elk van deze werkzame stoffen, ook bekend als antiretrovirale geneesmiddelen, berust op het belemmeren van de normale werking van een enzym (reversetranscriptase) dat voor de vermenigvuldiging van het virus van essentieel belang is.

**Dit middel is een behandeling voor infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)** bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder en die eerder zijn behandeld met andere antiretrovirale geneesmiddelen en hun HIV-1-infectie gedurende ten minste drie maanden onder controle hebben. Bij patiënten mag een eerdere HIV-behandeling niet gefaald hebben.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een ernstige leveraandoening.**

- **U heeft een hartaandoening, zoals een abnormaal elektrisch signaal dat verlenging van het QT-interval heet, waardoor u een verhoogd risico op ernstige hartritme problemen (torsade de pointes) heeft.**
- Een of meer van uw familieleden (ouders, grootouders, broers of zussen) zijn plotseling overleden aan een hartprobleem of werden geboren met hartproblemen.
- Uw arts heeft u verteld dat u hoge of lage gehalten van elektrolyten zoals kalium of magnesium in uw bloed heeft.
- **U gebruikt momenteel een van de volgende geneesmiddelen (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”):**
  - **astemizol of terfenadine** (wordt gebruikt voor de behandeling van hooikoorts of andere allergieën)
  - **bepriidil** (wordt gebruikt voor de behandeling van hartziekte)
  - **cisapride** (wordt gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur)
  - **elbasvir/grazoprevir** (wordt gebruikt voor de behandeling van hepatitis C)
  - **ergotalkaloïden** (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylegonovine) (worden gebruikt voor de behandeling van migraine en clusterhoofdpijn)
  - **midazolam of triazolam** (wordt gebruikt als slaapmiddel)
  - **pimozide, imipramine, amitriptyline of clomipramine** (worden gebruikt voor de behandeling van bepaalde psychische aandoeningen)
  - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*) (een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en angst)
  - **voriconazol** (wordt gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
  - **flecainide, metoprolol** (worden gebruikt voor de behandeling van onregelmatige hartslag)
  - **bepaalde antibiotica** (macroliden, fluorochinolonen, imidazool)
  - **antischimmelmiddelen (antimycotica) van het triazol-type**
  - **bepaalde antimalariamiddelen**
  - **methadon** (wordt gebruikt voor de behandeling van verslaving aan opiaten)

**Als u een van deze geneesmiddelen inneemt, licht dan uw arts onmiddellijk in.** Het innemen van deze geneesmiddelen samen met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan kan ernstige of levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken of ervoor zorgen dat deze geneesmiddelen minder goed werken.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u dit middel gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.
- U mag dit middel enkel gebruiken onder toezicht van uw arts.
- **Licht uw arts in:**
  - **als u andere geneesmiddelen gebruikt** die efavirenz, emtricitabine, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamide, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan dient niet samen met een van deze geneesmiddelen te worden ingenomen;

- **als u een nierziekte heeft of heeft gehad**, of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht. Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige nierziekte.

Dit middel kan uw nieren aantasten. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan uw arts bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren. Uw arts kan ook tijdens de behandeling bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

Dit middel wordt gewoonlijk niet gebruikt met andere geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen (zie *Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?*). Indien dit onvermijdelijk is, zal uw arts uw nierfunctie eenmaal per week controleren;

- **als u een hartstoornis heeft, zoals een abnormaal elektrisch signaal dat verlenging van het QT-interval heet.**
- **als u een psychische aandoening**, inclusief depressie, of aan alcohol of andere middelen **verslaafd bent of vroeger verslaafd bent geweest**. Licht uw arts onmiddellijk in als u zich depressief voelt, zelfmoordgedachten of vreemde gedachten heeft (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*);
- **als u in het verleden convulsies (toevallen of stuipen) heeft doorgemaakt** of als u wordt behandeld met een anticonvulsivum (een middel tegen stuipen) zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne. Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, kan het zijn dat uw arts de concentratie van het anticonvulsivum in uw bloed moet controleren om er zeker van te zijn dat deze niet tijdens het gebruik van dit middel wordt beïnvloed. Het kan zijn dat uw arts u een ander anticonvulsivum geeft;
- **als u een leverziekte heeft of vroeger gehad heeft, inclusief chronische actieve hepatitis (leverontsteking)**. Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die worden behandeld met een combinatie van antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel levensbedreigende leverproblemen. Uw arts kan ook bloedonderzoek laten doen om te controleren hoe goed uw lever werkt of kan u op een ander geneesmiddel doen overstappen. **Neem dit middel niet in als u een ernstige leveraandoening heeft** (zie hierboven in rubriek 2, *Wanneer mag u dit middel niet innemen?*).

Als u een hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is. Tenofoviridisoproxil en emtricitabine, twee van de werkzame stoffen in Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan, vertonen enige activiteit tegen hepatitis B-virus, alhoewel emtricitabine niet is goedgekeurd voor de behandeling van infectie met hepatitis B. Symptomen van uw hepatitis kunnen na het stoppen met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan verergeren. Uw arts kan in dat geval regelmatig bloedonderzoek laten doen om te controleren hoe goed uw lever werkt (zie rubriek 3, *Als u stopt met het innemen van dit middel*).

- Uw arts zal overwegen regelmatig bloedonderzoek te laten doen om te controleren hoe uw lever werkt, ongeacht of u een leverziekte heeft of vroeger gehad heeft.
- **als u ouder dan 65 jaar bent**. Er zijn onvoldoende patiënten ouder dan 65 jaar onderzocht. Als u ouder bent dan 65 jaar en dit middel voorgeschreven krijgt, zal uw arts u nauwgezet controleren.

- **Als u eenmaal begint met het innemen van dit middel, let dan op:**
  - **tekenen van duizeligheid, slaperigheid, slaperigheid, concentratieproblemen of abnormale dromen.** Deze bijwerkingen kunnen op de eerste dag of de eerste twee dagen van de behandeling beginnen en verdwijnen gewoonlijk na de eerste 2 tot 4 weken;
  - **tekenen van huiduitslag.** Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan kan huiduitslag veroorzaken. Als u tekenen van een ernstige huiduitslag met blaarvorming of koorts ontdekt, stop dan met het innemen van dit middel en licht onmiddellijk uw arts in. Als u bij gebruik van een andere NNRTI huiduitslag kreeg, is eventueel het risico dat u bij gebruik van dit middel ook huiduitslag krijgt groter;
  - **tekenen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich te weer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.

Naast opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts;

- **botproblemen.** Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hogere Body Mass Index (overgewicht). Tekenen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Botproblemen (die zich uiteten als aanhoudende of erger wordende botpijn en soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het uw arts als u botpijn of -breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. De sterkste mate van botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten werden behandeld met tenofovirdisoproxil in combinatie met een versterkte proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

Vertel het uw arts als u weet dat u lijdt aan botontkalking (osteoporose). Patiënten met botontkalking hebben een hoger risico op breuken.



## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- **Dien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan niet toe aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.** Het gebruik van dit middel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet onderzocht.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

**U mag Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan niet samen met bepaalde andere geneesmiddelen innemen.** Deze geneesmiddelen staan vermeld aan het begin van rubriek 2, onder *Wanneer mag u dit middel niet innemen?* Bij deze middelen horen ook een aantal veel gebruikte geneesmiddelen en sommige kruidengeneesmiddelen (waaronder sint-janskruid) die ernstige wisselwerkingen kunnen veroorzaken.

Gebruikt u naast Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan dient ook niet gelijktijdig gebruikt te worden met andere geneesmiddelen die efavirenz (behalve wanneer dit door uw arts wordt aangeraden), emtricitabine, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamide, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten.

**Licht uw arts in** als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw nieren kunnen beschadigen. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

- aminoglycosiden, vancomycine (geneesmiddelen voor bacteriële infecties)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (geneesmiddelen voor virusinfecties)
- amfotericine B, pentamidine (geneesmiddelen voor schimmelinfecties)
- interleukine-2 (voor behandeling van kanker)
- niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn)

Wisselwerkingen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan met andere geneesmiddelen, waaronder kruidengeneesmiddelen zoals Ginkgo biloba-extracten, zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw bloed worden beïnvloed. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de concentratie in uw bloed wil controleren. **Het is belangrijk uw arts of apotheker in te lichten als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- **Geneesmiddelen die didanosine bevatten (voor HIV-infectie):** Het gebruik van dit middel met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakte, wanneer geneesmiddelen met tenofovirdisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u behandeld zult worden met geneesmiddelen die tenofovir en didanosine bevatten.
- **Andere geneesmiddelen die bij HIV-infectie worden gebruikt:** De volgende proteaseremmers: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, of met ritonavir versterkt atazanavir of saquinavir. Uw arts kan overwegen om u een ander geneesmiddel voor te schrijven of om de dosis van de proteaseremmers aan te passen. Vertel het uw arts ook als u maraviroc gebruikt.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met het hepatitis C-virus:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor het verlagen van bloedvetten (ook wel statinen genoemd):** Atorvastatine, pravastatine, simvastatine.  
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan kan de hoeveelheid statinen in uw bloed verlagen. Uw arts zal uw cholesterolwaarden controleren en zal zo nodig overwegen om de dosis van uw statine aan te passen.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van toevallen/stuipen (anticonvulsiva):** Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital.  
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan kan de hoeveelheid anticonvulsivum in uw bloed verlagen. Carbamazepine kan de hoeveelheid efavirenz, een van de werkzame stoffen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan, in uw bloed verlagen. Het kan nodig zijn dat uw arts overweegt om u een ander anticonvulsivum voor te schrijven.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties, inclusief tuberculose en AIDS-gerelateerd *Mycobacterium avium*-complex:** Claritromycine, rifabutine, rifampicine. Het kan nodig zijn dat uw arts overweegt om uw dosis aan te passen of u een ander antibioticum voor te schrijven. Bovendien kan uw arts overwegen om u een extra dosis efavirenz voor te schrijven voor de behandeling van uw HIV-infectie.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (antimycotica):** Itraconazol of posaconazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan kan de hoeveelheid itraconazol of posaconazol in uw bloed verlagen. Het kan nodig zijn dat uw arts overweegt om u een ander antimycoticum voor te schrijven.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van malaria:** Atovaquon/proguanil of artemether/lumefantrine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan kan mogelijk de hoeveelheid atovaquon/proguanil of artemether/lumefantrine in uw bloed verlagen.
- **Praziquantel**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om infecties met parasitaire wormen te behandelen.
- **Hormonaal anticonceptivum, zoals een anticonceptiepil (pil voor geboortebepanking), een injecteerbaar anticonceptiemiddel (bijvoorbeeld Depo-Provera) of een implanteerbaar anticonceptiemiddel (bijvoorbeeld Implanon):** U moet ook een betrouwbare vorm van barrière-anticonceptie gebruiken (zie *Zwangerschap en borstvoeding*).  
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan kan er waarschijnlijk toe leiden dat hormonale anticonceptiemiddelen minder werkzaam zijn. Zwangerschappen zijn opgetreden bij vrouwen die efavirenz, een werkzame stof van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan, innamen terwijl ze een implanteerbaar anticonceptiemiddel gebruikten, hoewel niet is vastgesteld dat de therapie met efavirenz ertoe leidde dat het anticonceptiemiddel faalde.
- **Sertraline**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van depressie, omdat uw arts mogelijk uw dosis sertraline moet aanpassen.
- **Metamizol**, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om pijn en koorts te behandelen.
- **Bupropion**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van depressie of om u te helpen bij het stoppen met roken, omdat uw arts mogelijk uw dosis bupropion moet aanpassen.
- **Diltiazem of vergelijkbare geneesmiddelen (calciumantagonisten genoemd):** Als u begint met het innemen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan moet uw arts mogelijk de dosis van uw calciumantagonist aanpassen.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten (ook immunosuppressiva genoemd),** zoals ciclosporine, sirolimus of tacrolimus. Wanneer u begint of stopt met het nemen van

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan zal uw arts de plasmaconcentraties van het immunosuppressivum nauwgezet controleren en mogelijk de dosis daarvan moeten aanpassen.

- **Warfarine of acenocoumarol** (geneesmiddelen die worden gebruikt om de bloedstolling te verminderen): Uw arts moet mogelijk de dosis warfarine of acenocoumarol aanpassen.
- **Ginkgo biloba-extracten** (een kruidengeneesmiddel).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Vrouwen dienen tijdens de behandeling met dit middel en gedurende 12 weken daarna niet zwanger te worden.** Het kan zijn dat uw arts u vraagt een zwangerschapstest te ondergaan om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent voordat u met de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan begint.

**Als u zwanger zou kunnen worden terwijl u dit middel gebruikt,** moet u naast andere anticonceptiemethoden zoals orale (de pil) of andere hormonale middelen om zwangerschap te voorkomen (voorbehoedsmiddelen, anticonceptiva) (bijvoorbeeld implantaten, injectie) ook een betrouwbare barrièremethode (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken. Efavirenz, een van de werkzame stoffen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan, kan nog een tijd na het stoppen van de behandeling in uw bloed aanwezig blijven. Daarom moet u gedurende 12 weken na het stoppen met het gebruik van dit middel blijven doorgaan met het toepassen van anticonceptiemaatregelen zoals hierboven is beschreven.

**Licht uw arts onmiddellijk in als u zwanger bent of zwanger wilt worden.** Als u zwanger bent, mag u dit middel alleen gebruiken als u en uw arts overtuigd zijn van de noodzaak hiervan.

Er zijn ernstige aangeboren afwijkingen waargenomen bij ongeboren dieren en bij baby's van vrouwen die tijdens de zwangerschap met efavirenz werden behandeld.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Indien u tijdens uw zwangerschap Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico op bijwerkingen.

**Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan.** De bestanddelen van dit middel kunnen in de moedermelk worden doorgegeven en dit kan ernstige gevolgen voor uw baby hebben.

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

**Dit middel kan duizeligheid, concentratiestoornissen en slaperigheid veroorzaken.** Als u daar last van heeft, bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan bevat natrium en lactose**

Dit geneesmiddel bevat 7,5 mg natriummetabisulfiet per tablet, wat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheid en bronchospasmen kan veroorzaken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Elke tablet bevat ook 105,5 mg lactose per tablet. Wanneer uw arts u verteld heeft dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **De aanbevolen dosering is:**

Elke dag één tablet, in te nemen via de mond. Dit middel dient op de lege maag te worden ingenomen (over het algemeen wordt hiermee bedoeld 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd), bij voorkeur voor het slapengaan. Hierdoor kunnen sommige bijwerkingen (bijvoorbeeld duizeligheid, slaperigheid) minder vervelend worden. Slik de tablet in zijn geheel met water door.

Dit middel moet elke dag worden ingenomen.

Als uw arts besluit te stoppen met een van de werkzame stoffen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan, kunt u efavirenz, emtricitabine en/of tenofovirdisoproxil afzonderlijk of samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie krijgen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel tabletten Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan heeft ingenomen, kunt u een grotere kans hebben dat u bijwerkingen krijgt met dit middel (zie rubriek 4 *Mogelijke bijwerkingen*). Raadpleeg dan uw arts of de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Houd de verpakking met de tabletten bij u, zodat u gemakkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan overslaat.

**Als u een dosis van dit middel heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt**, moet u deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna uw volgende dosis op het gebruikelijk tijdstip nemen.

**Als het toch al bijna tijd is voor uw volgende dosis (minder dan 12 uur)**, neem de overgeslagen dosis dan niet in. Wacht en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

**Als u de tablet (binnen 1 uur na het innemen van dit middel) uitspuugt omdat u moet overgeven**, neem dan een nieuwe tablet in. Wacht niet tot het tijd is voor uw volgende dosis. U hoeft geen nieuwe tablet in te nemen, als u meer dan 1 uur na het innemen van het middel heeft overgegeven.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

**Stop niet met het innemen van dit middel zonder met uw arts te overleggen.** Het stoppen met dit middel kan een sterke negatieve invloed hebben op uw reactie op toekomstige behandelingen. Als u bent gestopt met dit middel, raadpleeg dan uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van de tabletten. Uw arts kan overwegen om u de werkzame stoffen van dit middel afzonderlijk te geven wanneer u problemen heeft of wanneer uw dosis moet worden aangepast.

**Als u bijna door uw voorraad van dit middel heen bent**, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden het virus te behandelen.

**Als u zowel HIV-infectie als hepatitis B heeft**, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan zonder eerst uw arts te hebben geraadpleegd. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoek of symptomen erop dat hun hepatitis was verslechterd na het stoppen met emtricitabine of tenofovirdisoproxil (twee van de drie werkzame stoffen in dit middel). Als u bent gestopt met dit middel, kan uw arts u aanraden om de hepatitis B-behandeling te hervatten. Eventueel moet er gedurende 4 maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoek bij u worden gedaan om te controleren hoe uw lever werkt. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, die levensbedreigend kan zijn.

Licht uw arts onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met hepatitis B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Mogelijke ernstige bijwerkingen: licht onmiddellijk uw arts in**

- **Melkzuuracidose** (overmaat van melkzuur in het bloed) is een **zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers) voorkomende, maar ernstige bijwerking die een fatale afloop kan hebben. De volgende bijwerkingen kunnen tekenen van melkzuuracidose zijn:
  - diep, snel ademen
  - slaperigheid
  - misselijkheid, braken en buikpijn.

**Als u vermoedt dat u melkzuuracidose heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

#### **Andere mogelijke, ernstige bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- een allergische reactie (overgevoeligheid) die ernstige huidreacties kan veroorzaken (Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, zie rubriek 2)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel
- boos gedrag, zelfmoordgedachten, vreemde gedachten, paranoia, niet helder kunnen denken, stemmingswisselingen, dingen zien of horen die er niet echt zijn (hallucinaties), zelfmoordpogingen, verandering in de persoonlijkheid (psychose), katatonie (een aandoening waarbij de patiënt een tijd lang niet kan bewegen of praten)
- pijn in de buik (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- vergeetachtigheid, verwardheid, toevallen (stuipen), onsamenhangende spraak, tremor (beven)
- gele huid of ogen, jeuk of pijn in de buik (onderbuik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever

- beschadiging van de nierkanaaltjes (nietubuli)

Psychische bijwerkingen naast de bijwerkingen die hierboven al zijn gemeld, zijn onder meer waanvoorstellingen, neurose. Sommige patiënten hebben zelfmoord gepleegd. Deze problemen worden over het algemeen vaker gezien bij mensen bij wie eerder sprake is geweest van een psychische aandoening. Waarschuw altijd onmiddellijk uw arts als u deze symptomen opmerkt.

Bijwerkingen aan de lever: Als u ook bent besmet met het hepatitis B-virus, kunt u een verergering van de hepatitis ondervinden na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 3).

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- leverfalen, dat in sommige gevallen leidt tot overlijden of levertransplantatie. De meeste gevallen kwamen voor bij patiënten die al een leverziekte hadden, maar er zijn enkele meldingen geweest bij patiënten zonder een al bestaande leverziekte
- nierontsteking, veel moeten plassen en dorstgevoel
- rugpijn veroorzaakt door nierproblemen, waaronder nierfalen. Uw arts zal mogelijk bloedonderzoek doen om te controleren of uw nieren goed werken
- zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken); dit kan optreden als gevolg van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren
- vetlever

**Neem contact op met uw arts als u denkt dat u een van deze ernstige bijwerkingen heeft.**

### **Meest voorkomende bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- duizeligheid, hoofdpijn, diarree, misselijkheid, braken
- huiduitslag (waaronder rode vlekken of plekken, soms met blaarvorming en zwelling van de huid), die een allergische reactie kan zijn
- zich zwak voelen

*Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:*

- een daling van de fosfaatspiegel in het bloed
- een verhoogde creatinekinasespiegel in het bloed, die kan leiden tot spierpijn en spierzwakte

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- allergische reacties
- coördinatie- en evenwichtsstoornissen
- zich ongerust of depressief voelen
- slapeloosheid, abnormale dromen, concentratieproblemen, slaperigheid
- pijn, buikpijn
- problemen met de spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden, opgeblazen gevoel, winderigheid (flatulentie)
- verlies van eetlust
- vermoeidheid
- jeuk
- veranderingen in de huidskleur inclusief het vlekvormig donkerder worden van de huid, wat vaak op de handen en voetzolen begint

*Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:*

- een verlaagd aantal witte bloedlichaampjes (hierdoor kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- problemen met lever en alvleesklier

- een verhoogd gehalte vetzuren (triglyceriden) in het bloed, verhoging van de galkleurstof (bilirubine) in het bloed of een verhoogde bloedsuikerspiegel

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- afbraak van spierweefsel, spierpijn of -zwakte
- bloedarmoede (een verlaagd aantal rode bloedlichaampjes)
- een duizelig of draaierig gevoel (vertigo), fluitend, rinkelend of een ander aanhoudend geluid in de oren
- wazig zien
- rillingen
- borstvergroting bij mannen
- minder zin in seks
- blozen
- droge mond
- verhoogde eetlust

*Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:*

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoging van het creatininegehalte in het bloed
- eiwit in de urine
- verhoogde cholesterolwaarde in het bloed

De afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed kunnen het gevolg zijn van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren.

De volgende bijwerkingen komen **zelden** voor (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- huiduitslag met jeuk veroorzaakt door een reactie op zonlicht

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

**Flesverpakking van 30 tabletten:** Schrijf de datum van openen van de fles op het etiket en/of de doos in de aangegeven ruimte. Gebruiken binnen 60 dagen na eerste opening.

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil. Elke filmomhulde tablet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (als maleaat).
- De andere stoffen in de filmomhulde tablet zijn natriumcroscarmellose, hypolose, laag-gesubstitueerd hypolose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, silica, colloidaal watervrij, natriummetabisulfiet (E223), lactosemonohydraat, rood ijzeroxide (E172).
- Dit middel bevat natriummetabisulfiet (E223) en lactose. Zie ook rubriek 2.
- De andere stoffen in de filmomhulling van de tablet zijn geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), macrogol, poly(vinylalcohol), talk, titaniumdioxide (E171).

### Hoe ziet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan filmomhulde tabletten zijn roze, capsulevormige tabletten, met aan de ene kant “M” gegraveerd en aan de andere kant “TME”.

Dit middel wordt geleverd in plastic flessen met een droogmiddel gelabeld “DO NOT EAT” en 30 of 90 filmomhulde tabletten en in multiverpakkingen van 90 filmomhulde tabletten bestaande uit 3 flessen van elk 30 filmomhulde tabletten.

Dit middel wordt geleverd in blisterverpakkingen met 30 en 90 tabletten en in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen met 30 x 1 en 90 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

#### Fabrikant:

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

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

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



Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Viatrix Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatrix OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

Viatrix AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>