

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'efavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (sous la forme de succinate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés pelliculés d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sont orange-rose clair, ovales, biconvexes, avec les bords biseautés. Dimensions du comprimé: 20 x 11 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est une association fixe d'efavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, indiquée pour le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus contrôlés virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'initiation de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La démonstration du bénéfice de l'efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil est principalement basée sur les données à 48 semaines d'une étude clinique dans laquelle les patients présentant un contrôle virologique stable, traités par association d'antirétroviraux, ont changé leur traitement pour de l'efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (voir rubrique 5.1). Aucune donnée issue d'études cliniques n'est actuellement disponible avec de l'efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les patients naïfs de tout traitement ou lourdement prétraités.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'association d'efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil avec d'autres agents antirétroviraux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes

La dose recommandée d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale.

Si un patient oublie de prendre une dose d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et s'en

aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dès que possible, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Il est recommandé de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka à jeun, car la prise concomitante de nourriture peut augmenter l'exposition à l'efavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8). Afin d'améliorer la tolérance de l'efavirenz en termes d'effets indésirables sur le système nerveux, il est recommandé de prendre le médicament au coucher (voir rubrique 4.8).

Il est attendu qu'après administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka à jeun, l'exposition au ténofovir (ASC) sera inférieure d'environ 30% à celle du composant individuel ténofovir disoproxil pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas de données sur les conséquences cliniques de la diminution de l'exposition pharmacocinétique. Chez les patients virologiquement contrôlés, on peut s'attendre à ce que la pertinence clinique de cette diminution soit limitée (voir rubrique 5.1).

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations individuelles d'efavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

En cas d'arrêt du traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, il faut tenir compte de la longue demi-vie de l'efavirenz (voir rubrique 5.2) ainsi que des longues demi-vies intracellulaires du ténofovir et de l'emtricitabine. En raison de la variabilité interindividuelle de ces paramètres et en raison de la possibilité du développement de résistances, les recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique du VIH doivent être consultées, et le motif de l'arrêt du traitement doit être pris en considération.

Adaptation posologique: Une administration supplémentaire d'efavirenz de 200 mg/jour (800 mg au total) peut être envisagée lorsque la rifampicine est co-administrée avec Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka chez les patients pesant 50 kg ou plus (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être administré avec prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle d'administration de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec le comprimé de l'association fixe (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une maladie hépatique légère (Child-Pugh-Turcotte (CPT), classe A) peuvent être traités par la posologie habituellement

recommandée d’Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Les effets indésirables, notamment ceux liés à l’éfavirenz affectant le système nerveux, devront être suivis avec attention chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d’exacerbation de l’hépatite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité d’Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka chez les enfants âgés de moins de 18 ans n’ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Mode d’administration

Les comprimés d’Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doivent être avalés en entier avec de l’eau, une fois par jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère (CPT, classe C) (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec la terfénaire, l’astémizole, le cisapride, le midazolam, le triazolam, le pimozide, le bupropion, ou les alcaloïdes de l’ergot de seigle (par exemple, l’ergotamine, la dihydroergotamine, l’ergonovine et le méthylergonovine). La fixation compétitive de l’éfavirenz sur le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est susceptible d’inhiber leur métabolisme et d’engendrer des effets indésirables potentiellement graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (par exemple, troubles du rythme, sédation prolongée ou détresse respiratoire) (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec elbasvir/grazoprevir en raison des diminutions significatives attendues des concentrations plasmatiques d’elbasvir et du grazoprevir. Cet effet est dû à l’induction du CYP3A4 ou de la P-gp par l’éfavirenz et peut entraîner une perte de l’effet thérapeutique d’elbasvir/grazoprevir (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec du voriconazole. L’éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole augmente significativement les concentrations plasmatiques de l’éfavirenz. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka étant une association fixe, la dose d’éfavirenz ne peut être modifiée (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction de l’efficacité clinique de l’éfavirenz (voir rubrique 4.5).

Administration à des patients ayant:

- des antécédents familiaux de mort subite ou d’allongement congénital de l’intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou toute autre situation clinique connue pour allonger l’intervalle QTc;
- des antécédents d’arythmies cardiaques symptomatiques, une bradycardie cliniquement pertinente ou une insuffisance cardiaque congestive s’accompagnant d’une réduction de la fraction d’éjection ventriculaire gauche;
- des troubles sévères de l’équilibre électrolytique, par exemple une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

Co-administration avec des médicaments connus pour allonger l’intervalle QTc (proarythmiques). Ces médicaments incluent:

- les antiarythmiques de classes IA et III,

- les neuroleptiques, les antidépresseurs,
- certains antibiotiques y compris certains agents appartenant aux classes suivantes: macrolides, fluoroquinolones, antifongiques de type imidazole et triazole,
- certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole),
- le cisapride,
- le flécaïmide,
- certains antipaludiques,
- la méthadone (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Co-administration avec d'autres médicaments

En tant qu'association médicamenteuse fixe, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant les mêmes composants actifs que la préparation, à savoir l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant de l'éfavirenz à moins qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire, par exemple avec la rifampicine (voir rubrique 4.2). En raison de similarités avec l'emtricitabine, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine, tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil ni avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et de didanosine n'est pas recommandée étant donné que l'exposition à la didanosine est significativement augmentée en cas de co-administration avec le ténofovir disoproxil, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et de sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir n'est pas recommandée étant donné que la concentration plasmatique de velpatasvir et de voxilaprèvir pourrait diminuer en cas de co-administration avec l'éfavirenz, entraînant une diminution de l'effet thérapeutique de sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

Il n'y a pas de données disponibles concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil administré en association avec d'autres agents antirétroviraux.

L'utilisation concomitante d'extraits de Ginkgo biloba n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Changement depuis un traitement antirétroviral à base d'IP

Les données actuellement disponibles montrent que, chez les patients recevant un traitement antirétroviral à base d'IP, le changement de traitement pour de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil pourrait entraîner une diminution de la réponse thérapeutique (voir rubrique 5.1). Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'une augmentation de la charge virale et d'effets indésirables, puisque le profil de sécurité d'emploi de l'éfavirenz diffère de celui des inhibiteurs de protéase.

Infections opportunistes

Le développement d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH et les maladies associées demeure donc nécessaire.

Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Effet de la nourriture

L'administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz (voir rubrique 5.2) et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka à jeun, de préférence au coucher.

Maladie hépatique

La pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3) et n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Étant donné que l'éfavirenz est principalement métabolisé par le système du CYP, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'effets indésirables liés à la prise d'éfavirenz, en particulier les symptômes affectant le système nerveux. Des examens de laboratoire devront être effectués à intervalles réguliers pour évaluer la fonction hépatique de ces patients (voir rubrique 4.2).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. En cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique ou d'élévation persistante des transaminases sériques au-delà de cinq fois la limite supérieure de la normale, l'intérêt de maintenir un traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être réévalué en prenant en compte le risque potentiel de toxicité hépatique. Chez de tels patients, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

Une surveillance des enzymes hépatiques est aussi recommandée chez les patients traités par d'autres médicaments présentant une toxicité hépatique.

Événements hépatiques

Des cas d'insuffisance hépatique rapportés après commercialisation ont également été observés chez des patients ne présentant pas de maladie hépatique préexistante ni aucun autre facteur de risque identifiable (voir rubrique 4.8). Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée chez tous les patients indépendamment de troubles préexistants de la fonction hépatique ou d'autres facteurs de risque.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC)

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le VHB.

En cas de co-administration d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'ont pas été étudiées dans le traitement de l'infection chronique à VHB. Des études pharmacodynamiques ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir, administrés seuls et en association, étaient actifs sur le VHB (voir rubrique 5.1). Une expérience clinique limitée suggère que l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil ont une activité anti-VHB quand ils sont administrés dans le cadre d'une association antirétrovirale pour contrôler l'infection par le VIH. L'arrêt du traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doivent être étroitement surveillés aux plans clinique et biologique pendant au moins quatre mois après l'arrêt d'un traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé avec l'utilisation de l'éfavirenz (voir rubriques 4.5 et 5.1). Pour les patients à risque accru de torsades de pointes ou qui sont traités par des médicaments présentant un risque connu de torsade de pointes, il convient d'envisager d'autres médicaments que l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil.

Symptômes psychiatriques

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés chez des patients traités par l'éfavirenz. Les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques semblent présenter un risque accru de survenue de ces effets indésirables psychiatriques graves. En particulier, une dépression sévère était plus fréquente chez les patients présentant des antécédents dépressifs. Des cas de dépressions sévères, de décès par suicide, de délires, de comportements pseudo-psychotiques et de catatonie ont également été rapportés après commercialisation. Les patients doivent être informés que s'ils ressentent des symptômes tels qu'une dépression sévère, une psychose ou des idées suicidaires, ils doivent contacter leur médecin immédiatement, qui évaluera si ces symptômes peuvent être liés à la prise de l'éfavirenz, et dans ce cas, si le risque de poursuivre le traitement l'emporte sur les bénéfices (voir rubrique 4.8).

Symptômes affectant le système nerveux

Des symptômes incluant, entre autres, sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et rêves anormaux sont des effets indésirables fréquemment rapportés par les patients recevant 600 mg par jour d'éfavirenz au cours d'études cliniques. Des sensations vertigineuses ont aussi été observées dans des études cliniques sur l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil. Des céphalées ont été rapportées dans des études cliniques avec l'emtricitabine (voir rubrique 4.8). Les symptômes affectant le système nerveux associés à l'éfavirenz apparaissent généralement durant les deux premiers jours de traitement et disparaissent en général après les 2 à 4 premières semaines de traitement. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes fréquents, ceux-ci ont des chances de s'améliorer avec la poursuite du traitement et ne préjugent pas de la survenue ultérieure de symptômes psychiatriques plus rares.

Épilepsie

Des convulsions ont été observées chez des patients recevant de l'éfavirenz, généralement chez des patients ayant des antécédents connus d'épilepsie. Les patients recevant de manière concomitante des médicaments anticonvulsivants principalement métabolisés par le foie, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, peuvent nécessiter un contrôle régulier de leurs concentrations plasmatiques. Dans une étude d'interaction de médicaments, les concentrations plasmatiques de carbamazépine ont diminué lors de sa co-administration avec l'éfavirenz (voir rubrique 4.5). Des précautions doivent être prises chez tout patient ayant des antécédents d'épilepsie.

Insuffisance rénale

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ont besoin d'une adaptation de posologie pour l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec le comprimé de l'association fixe (voir rubriques 4.2 et 5.2). L'utilisation d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Dans le cas où l'utilisation concomitante d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et d'un médicament néphrotoxique (par exemple, les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir, l'interleukine-2) est inévitable, la fonction rénale doit être surveillée chaque semaine (voir rubrique 4.5).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients traités par le ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale. Si Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois à six mois par la suite chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les patients présentant un antécédent ou à risque d'altération de la fonction rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ou si la clairance de la créatinine est diminuée à < 50 mL/min chez un patient recevant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, et devra comporter des dosages de la glycémie, de la kaliémie et de la glycosurie (voir rubrique 4.8, tubulopathie proximale). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka étant une association de médicaments et l'intervalle posologique des composants individuels de l'association ne pouvant être modifié, le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être interrompu chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine confirmée inférieure à 50 mL/min ou le taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruption du traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée. Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations individuelles d'efavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sont disponibles.

Effets osseux

Au cours d'une étude clinique contrôlée de 144 semaines comparant le ténofovir disoproxil à la stavudine, en association à la lamivudine et à l'efavirenz, chez des patients naïfs de traitement antirétroviral, de légères diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche et du rachis ont été observées dans les deux groupes de traitement. À 144 semaines, les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau du rachis et les modifications des marqueurs osseux par rapport à l'initiation du traitement étaient significativement plus importantes dans le groupe ténofovir disoproxil. Les diminutions de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche étaient significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant le risque de fractures n'a pas été augmenté et il n'a pas été constaté d'anomalies osseuses ayant des répercussions

cliniques au cours des 144 semaines.

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

Les anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8). La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Réactions cutanées

Des rashes légers à modérés ont été rapportés avec les composants individuels de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil. Les rashes associés à l'éfavirenz, régressent généralement avec la poursuite du traitement. L'usage d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes appropriés est susceptible d'améliorer la tolérance et d'accélérer la résolution des rashes. Des rashes sévères accompagnés de phlyctènes, de desquamation ou d'ulcérations ont été rapportés chez moins de 1% des patients traités par l'éfavirenz (voir rubrique 4.8). L'incidence de l'érythème polymorphe ou du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,1% environ. Le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doit être interrompu chez les patients présentant un rash sévère accompagné de phlyctènes, de desquamation, de lésions muqueuses ou de fièvre. L'expérience, chez des patients ayant reçu l'éfavirenz après avoir cessé d'utiliser d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI, est limitée. Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandé chez les patients ayant un antécédent de réaction cutanée menaçant le pronostic vital (par exemple syndrome de Stevens-Johnson) alors qu'ils prenaient un INNTI.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Patients infectés par une souche de VIH-1 présentant des mutations

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être évité chez les patients porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R, M184V/I ou K103N (voir rubriques 4.1 et 5.1).

Personnes âgées

L'efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction hépatique ou rénale diminuée. L'administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.2).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Étant donné qu'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient de l'efavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Les études d'interaction avec ces agents n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka étant une association fixe, le médicament ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant ses composants, à savoir l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant de l'efavirenz à moins qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire, par exemple avec la rifampicine (voir rubrique 4.2). En raison de similarités avec l'emtricitabine, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil ni avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

L'efavirenz est un inducteur *in vivo* du CYP3A4, du CYP2B6 et UGT1A1. Les composés qui sont des

substrats de ces enzymes sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont co-administrés avec l'éfavirenz. L'éfavirenz peut être un inducteur du CYP2C19 et du CYP2C9; toutefois, une inhibition a également été observée *in vitro* et l'effet réel lors de co-administration avec les substrats de ces enzymes n'est pas clairement défini (voir rubrique 5.2).

L'exposition à l'éfavirenz peut être augmentée lorsque ce produit est administré en association à d'autres médicaments (par exemple, le ritonavir) ou aliments (par exemple, le jus de pamplemousse) qui inhibent l'activité du CYP3A4 ou du CYP2B6. Les composés ou les préparations à base de plantes (par exemple les extraits de Ginkgo biloba et le millepertuis) qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. L'utilisation concomitante de millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante d'extraits de Ginkgo biloba n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Des études *in vitro* et des études d'interactions pharmacocinétiques ont montré que le potentiel d'interactions liées au CYP impliquant l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil avec d'autres médicaments est faible.

Interaction avec les tests pour cannabinoïdes

L'éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. Lors de tests urinaires, des faux positifs ont été rapportés avec certains tests de dépistage chez des sujets non infectés et des sujets infectés par le VIH recevant de l'éfavirenz. Un test de confirmation à l'aide d'une méthode plus spécifique, telle que la chromatographie en phase gazeuse/la spectrométrie de masse, est recommandé dans ce cas.

Contre-indications d'utilisation concomitante

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être administré en association avec terfénaire, astémizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bépripil, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) car l'inhibition de leur métabolisme peut donner lieu à des événements graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.3).

Elbasvir/grazoprevir : La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec elbasvir/grazoprevir est contre-indiquée car elle pourrait entraîner une perte de réponse virologique à elbasvir/grazoprevir (voir rubrique 4.3 et Tableau 1).

Voriconazole

La co-administration de doses standards d'éfavirenz et de voriconazole est contre-indiquée. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka étant une association fixe, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée; en conséquence, le voriconazole et Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.3 et Tableau 1).

Millepertuis (Hypericum perforatum)

La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et de millepertuis ou de préparation à base de plantes contenant du millepertuis est contre-indiquée. Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de millepertuis en raison d'une induction par le millepertuis des enzymes métabolisant les médicaments et/ou des protéines de transport. Si le patient prend déjà du millepertuis, celui-ci doit être arrêté, une vérification de la charge virale doit être faite ainsi que, si possible, un dosage des concentrations d'éfavirenz. Les concentrations d'éfavirenz peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur du millepertuis peut persister au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.3).

Médicaments allongeant l'intervalle QT

L'utilisation concomitante d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc est contre-indiquée, car elle pourrait conduire à des torsades de pointes. Ces médicaments incluent les antiarythmiques de classes IA et III, les neuroleptiques et antidépresseurs, certains antibiotiques, y compris certains agents appartenant aux

classes suivantes: macrolides, fluoroquinolones, antifongiques de type imidazole et triazole, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), le cisapride, le flécaïnide, certains antipaludiques et la méthadone (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante non recommandée

Atazanavir/ritonavir

Les données disponibles permettant de faire une recommandation posologique pour atazanavir/ritonavir en association avec de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil sont insuffisantes. Par conséquent, la co-administration d'atazanavir/ritonavir et d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée (voir Tableau 1).

Didanosine

La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et Tableau 1).

Sofosbuvir/velpatasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir

La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et de sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et Tableau 1)

Médicaments éliminés par voie rénale

Étant donné que l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein, la co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et de médicaments qui réduisent la fonction rénale ou exercent une compétition pour la sécrétion tubulaire active (par exemple, le cidofovir) peut augmenter les concentrations sériques d'emtricitabine, de ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Certains exemples incluent, entre autres, les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2 (voir rubrique 4.4).

Autres interactions

Les interactions entre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ou ses composants individuels et d'autres médicaments sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour, « q.d. » une fois par jour et « q8h » toutes les 8 heures). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90% sont indiqués entre parenthèses.

Tableau 1: Interactions entre éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIEUX		
Antiviraux contre le VIH		
Inhibiteurs de protéase		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Atazanavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% (↓ 42 à ↑ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 à ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 à ↑ 10) La co-administration d'atazanavir/ritonavir et de ténofovir a donné lieu à une exposition accrue au ténofovir. Des concentrations plus importantes de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables liés au ténofovir y compris les troubles rénaux.	La co-administration d'atazanavir/ritonavir et Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., tous administrés avec de la nourriture) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., tous administrés avec de la nourriture)	Atazanavir (pm): ASC: ↔* (↓ 9% à ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 à ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 à ↓ 51) Atazanavir (pm): ASC: ↔*/** (↓ 10% à ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% à ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 à ↑ 49) (induction du CYP3A4). * comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. le soir sans éfavirenz. Cette diminution de la C _{min} d'atazanavir pourrait avoir un impact négatif sur l'efficacité de l'atazanavir. ** sur la base de comparaisons historiques. La co-administration d'éfavirenz avec l'atazanavir/ritonavir n'est pas recommandée.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *doses inférieures aux doses recommandées; des résultats similaires sont attendus avec les doses recommandées.	Darunavir: ASC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (induction du CYP3A4) Efavirenz: ASC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibition du CYP3A4)	L'administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka en association avec le darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour peut entraîner une C _{min} suboptimale du darunavir. Si Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doit être utilisé en association avec le darunavir/ritonavir, il convient d'utiliser le traitement darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour. Le darunavir/ritonavir doit être utilisé avec
Darunavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *dose inférieure à la dose recommandée	Darunavir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir: ASC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée. Aucune interaction n'est attendue car les voies d'élimination sont différentes.	prudence en association avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. Voir la ligne « Ritonavir » ci-dessous. Une surveillance de la fonction rénale peut être indiquée, en particulier chez les patients atteints d'une maladie systémique ou rénale sous-jacente ou chez ceux prenant des médicaments néphrotoxiques.
Fosamprénavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et le fosamprénavir/ritonavir peuvent être co-administrés sans ajustement posologique. Voir la ligne « Ritonavir » ci-dessous.
Fosamprénavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Fosamprénavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: ASC: ↓ 31% (↓ 8 à ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>Une baisse similaire de l'exposition à l'indinavir a été observée lorsque 1 000 mg d'indinavir ont été administrés q8h avec 600 mg d'éfavirenz q.d. (induction du CYP3A4) Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessous la rubrique concernant le ritonavir.</p>	Les données disponibles sont insuffisantes pour faire une recommandation posologique pour l'administration d'indinavir avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. Bien que la signification clinique de la diminution des concentrations d'indinavir ne soit pas établie, l'ampleur de l'interaction pharmacocinétique observée doit être prise en considération lorsque le traitement associe l'éfavirenz, un composant d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka, et l'indinavir.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Indinavir/Ténofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Ténofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Lopinavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Lopinavir/Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ténofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 à ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 à ↑ 66)</p> <p>Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables liés au ténofovir, y compris les troubles rénaux.</p>	Les données disponibles sont insuffisantes pour faire une recommandation posologique pour l'administration de lopinavir/ritonavir avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. La co-administration de lopinavir/ritonavir et Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée.
<p>Lopinavir/ritonavir en capsules molles ou solution buvable/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir en comprimés/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Diminution substantielle de l'exposition au lopinavir, nécessitant une adaptation de la posologie du lopinavir/ritonavir. Lors de l'association avec de l'éfavirenz et deux INTIs, l'association lopinavir/ritonavir en capsules molles à la dose de 533/133 mg deux fois par jour a conduit à des concentrations plasmatiques de lopinavir similaires à celles obtenues avec le lopinavir/ritonavir en capsules molles à la dose de 400/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz (données historiques).</p> <p>Concentrations du lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Concentrations du lopinavir: similaires à lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz. Une adaptation de la posologie du lopinavir/ritonavir est nécessaire en cas de co-administration avec l'éfavirenz. Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessous la rubrique concernant le ritonavir.</p>	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: Matin ASC: ↑ 18% (↑ 6 à ↑ 33) Soir ASC: ↔ Matin C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 à ↑ 38) Soir C_{max}: ↔ Matin C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 à ↑ 86) Soir C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 à ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 21% (↑ 10 à ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 à ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 à ↑ 46) (inhibition du métabolisme oxydatif médié par les CYP)</p> <p>L'administration d'éfavirenz et de ritonavir, 500 mg ou 600 mg deux fois par jour, n'était pas bien tolérée (survenue par exemple de sensations vertigineuses, nausées, paresthésie et élévation des enzymes hépatiques). Il n'y a pas suffisamment de données disponibles sur la tolérance de l'éfavirenz administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg une ou deux fois par jour).</p>	La co-administration de ritonavir à une dose de 600 mg et d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée. Lors de l'utilisation d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka avec de faibles doses de ritonavir, la possibilité d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à l'éfavirenz doit être prise en compte du fait de possibles interactions pharmacodynamiques.
Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Ritonavir/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interaction non étudiée. Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessus la rubrique concernant le ritonavir.	Les données disponibles sont insuffisantes pour faire une recommandation posologique pour l'administration de saquinavir/ritonavir avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. La co-administration de saquinavir/ritonavir et d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée.
Saquinavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil	Il n'y a eu aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative lors de la co-administration du ténofovir disoproxil avec le saquinavir potentialisé par ritonavir.	L'utilisation d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka associé au saquinavir comme seul inhibiteur de protéase n'est pas recommandée.
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	L'utilisation d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka associé au saquinavir comme seul inhibiteur de protéase n'est pas recommandée.
Antagoniste du CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Maraviroc: ASC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 à ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 à ↓ 62)</p> <p>Les concentrations d'éfavirenz n'ont pas été mesurées. Aucun effet attendu.</p>	Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant le maraviroc.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Maraviroc/Ténofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: ASC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Les concentrations de ténofovir n'ont pas été mesurées. Aucun effet attendu.	
Maraviroc/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Inhibiteur de l'intégrase (transfert de brin)		
Raltégravir/Efavirenz (400 mg en dose unique/-)	Raltégravir: ASC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (induction de UGT1A1)	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et le raltégravir peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Raltégravir/Ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltégravir: ASC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mécanisme d'interaction inconnu) Ténofovir: ASC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltégravir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
INTIs et INNTIs		
INTIs/Efavirenz	Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'éfavirenz et des INTIs autres que la lamivudine, la zidovudine et le ténofovir disoproxil. Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée ni n'est attendue puisque les INTIs sont métabolisés par une autre voie que l'éfavirenz et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination.	En raison de la similitude entre la lamivudine et l'emtricitabine, un composant d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka, Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doit pas être co-administré avec la lamivudine (voir rubrique 4.4).
INNTIs/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Étant donné que l'utilisation de deux INNTIs n'a pas montré de bénéfice en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi, la co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et d'un autre INNTI n'est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Didanosine/Ténofovir disoproxil	La co-administration de ténofovir disoproxil et de didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire augmentant les concentrations de didanosine phosphorylée (c'est à dire active). Dans plusieurs associations testées, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg et de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.	La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Didanosine/Efavirenz	Interaction non étudiée.	
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Antiviraux contre l'hépatite C		
Elbasvir/Grazoprevir + Éfavirenz	<p>Elbasvir :</p> <p>ASC : ↓ 54 % C_{max} : ↓ 45 % (induction du CYP3A4 ou de la P-gp - effet sur l'elbasvir)</p> <p>Grazoprevir :</p> <p>ASC : ↓ 83 % C_{max} : ↓ 87 % (induction du CYP3A4 ou de la P-gp - effet sur le grazoprevir)</p> <p>Éfavirenz:</p> <p>ASC : ↔ C_{max} : ↔</p>	La co-administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka avec elbasvir/grazoprevir est contre-indiquée car elle pourrait entraîner une perte de réponse virologique à elbasvir/grazoprevir. Cette perte est due aux diminutions significatives des concentrations plasmatiques d'elbasvir/grazoprevir causées par l'induction du CYP3A4 ou de la P-gp. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit d'elbasvir/grazoprevir pour plus d'informations.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Bocéprévir/Éfavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	<p>Bocéprévir: ASC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44%</p> <p>Éfavirenz: ASC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (induction du CYP3A - effet sur le bocéprévir) *0-8 heures</p> <p>L'absence d'effet (↔) correspond à une diminution de l'estimation du rapport moyen ≤ 20% ou à une augmentation de l'estimation du rapport moyen ≤ 25%.</p>	Les concentrations plasmatiques minimales de bocéprévir ont été diminuées en cas de co-administration avec l'éfavirenz, un composant d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. Le résultat clinique de cette diminution n'a pas été évalué directement.
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Lédipasvir: ASC: ↓ 34% (↓ 41 à ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 à ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 à ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Éfavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ténofovir: ASC: ↑ 98% (↑ 77 à ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 à ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 à ↑ 197)</p>	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz /Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 à ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↓ 53% (↓ 61 à ↓ 43)</p>	L'administration concomitante d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et de sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir et de voxilaprévir. La co-administration d'

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
	<p>C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 à ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 à ↓ 48)</p> <p>Éfavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ténofovir: ASC: ↑ 81% (↑ 68 à ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 à ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 à ↑ 143)</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka avec sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Interaction uniquement étudiée avec le sofosbuvir/velpatasvir.</p> <p><i>Attendu :</i> Voxilaprévir :↓</p>	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 à ↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 à ↑ 16)</p> <p>Éfavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ténofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 à ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et le sofosbuvir peuvent être co-administrés sans adaptation de la posologie.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Siméprévir/Éfavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Siméprévir: ASC: ↓ 71% (↓ 67 à ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 à ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 à ↓ 92)</p> <p>Éfavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>L'absence d'effet (↔) correspond à une diminution de l'estimation du rapport moyen ≤ 20% ou à une augmentation de l'estimation du rapport moyen ≤ 25%. (induction du CYP3A4)</p>	<p>L'administration concomitante de siméprévir avec l'éfavirenz, un composant d'Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka, a entraîné une diminution significative des concentrations plasmatiques du siméprévir en raison de l'induction du CYP3A par l'éfavirenz, pouvant aboutir à une perte de l'effet thérapeutique du siméprévir.</p> <p>La co-administration du siméprévir avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée.</p>
Siméprévir/Emtricitabine	<p>Interaction non étudiée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue dans la mesure où le siméprévir et l'emtricitabine sont éliminés par des voies différentes.</p>	
Siméprévir/Ténofovir disoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Siméprévir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ténofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>L'absence d'effet (↔) correspond à une diminution de l'estimation du rapport moyen ≤ 20% ou à une augmentation de l'estimation du rapport moyen ≤ 25%.</p>	
Antibiotiques		
Clarithromycine/Éfavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Clarithromycine: ASC: ↓ 39% (↓ 30 à ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 à ↓ 35)</p> <p>Métabolite 14-hydroxy-clarithromycine: ASC: ↑ 34% (↑ 18 à ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 à ↑ 69)</p> <p>Éfavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 à ↑ 19) (induction du CYP3A4)</p> <p>Un rash s'est développé chez 46% des volontaires non infectés lors d'un traitement associant l'éfavirenz à la clarithromycine.</p>	<p>La signification clinique de ces variations de concentrations plasmatiques de clarithromycine n'est pas connue.</p> <p>Un traitement alternatif à la clarithromycine (par exemple azithromycine) peut être envisagé. D'autres antibiotiques macrolides, comme l'érythromycine, n'ont pas été étudiés en association avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.</p>
Clarithromycine/Emtricitabine	<p>Interaction non étudiée.</p>	
Clarithromycine/Ténofovir disoproxil	<p>Interaction non étudiée.</p>	
Antimycobactériens		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Rifabutine/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutine: ASC: ↓ 38% (↓ 28 à ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 à ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 à ↓ 56) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 à ↑ 1) (induction du CYP3A4)	La dose journalière de rifabutine doit être augmentée de 50% si elle est administrée en association avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. Il faudra envisager de doubler la dose de rifabutine lorsqu'elle est administrée 2 ou 3 fois par semaine en association avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été évalué de façon appropriée. Lors de l'ajustement posologique, il faut prendre en compte la tolérance et la réponse virologique individuelles (voir rubrique 5.2).
Rifabutine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Rifabutine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Rifampicine/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: ASC: ↓ 26% (↓ 15 à ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 à ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 à ↓ 46) (induction du CYP3A4 et du CYP2B6)	En cas de prise concomitante d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka avec la rifampicine chez les patients pesant 50 kg ou plus, une administration supplémentaire de 200 mg/jour (soit 800 mg au total) d'éfavirenz pourrait entraîner une exposition comparable à une posologie journalière de 600 mg d'éfavirenz prise sans rifampicine. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été évalué de façon appropriée. Lors de l'ajustement posologique il faut prendre en compte la tolérance et la réponse virologique individuelles (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement posologique de rifampicine n'est recommandé lors de la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.
Rifampicine/Ténofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicine: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Agents antifongiques		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Itraconazole: ASC: ↓ 39% (↓ 21 à ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 à ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 à ↓ 58) (diminution des concentrations d'itraconazole: induction du CYP3A4)</p> <p>Hydroxy-itraconazole: ASC: ↓ 37% (↓ 14 à ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 à ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 à ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Aucune recommandation posologique ne pouvant être faite pour l'itraconazole utilisé en association avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka, un autre traitement antifongique devra être envisagé.
Itraconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Itraconazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Posaconazole/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	<p>Posaconazole: ASC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (induction de UDP-G)</p>	L'utilisation concomitante de posaconazole et d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doit être évitée, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque.
Posaconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Posaconazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Voriconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Voriconazole: ASC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (inhibition compétitive du métabolisme oxydatif)</p> <p>La co-administration de doses standards d'éfavirenz et de voriconazole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka étant une association fixe, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée; en conséquence, le voriconazole et Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doivent pas être co-administrés.
Voriconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Voriconazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Antipaludiques		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Artéméther/Luméfantine/ Éfavirenz (comprimé de 20/120 mg, 6 doses de 4 comprimés chacune pendant 3 jours/600 mg q.d.)	<p>Artéméther: ASC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartémisinine (métabolite actif): ASC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Luméfantine: ASC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Éfavirenz: ASC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (induction du CYP3A4)</p>	Étant donné que la diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine ou de luméfantine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique, la prudence est recommandée lorsqu'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et les comprimés d'artéméther/de luméfantine sont co-administrés.
Artéméther/Luméfantine/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Artéméther/Luméfantine/ Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Efavirenz (250/100 mg en dose unique/600 mg q.d.)	<p>Atovaquone: ASC: ↓ 75% (↓ 62 à ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 à ↓ 61)</p> <p>Proguanil: ASC: ↓ 43% (↓ 7 à ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	L'administration concomitante d'atovaquone/proguanil avec Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être évitée.
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Carbamazépine: ASC: ↓ 27% (↓ 20 à ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 à ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 à ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↓ 36% (↓ 32 à ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 à ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 à ↓ 53) (diminution des concentrations de carbamazépine: induction du CYP3A4; diminution des concentrations d'éfavirenz: induction du CYP3A4 et du CYP2B6)</p> <p>La co-administration de posologies plus élevées d'éfavirenz ou de carbamazépine n'a pas été étudiée.</p>	Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour l'utilisation d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec la carbamazépine. Un autre traitement anticonvulsivant devra être envisagé. Les concentrations plasmatiques de carbamazépine devront être surveillées régulièrement.
Carbamazépine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Carbamazépine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Phénytoïne, Phénobarbital, et autres anticonvulsivants qui sont des substrats des isozymes CYP	Interaction non étudiée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine, ou le ténofovir disoproxil. Avec l'éfavirenz, il peut y avoir une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne, de phénobarbital ou d'autres médicaments anticonvulsivants qui sont des substrats des isozymes CYP.	Lorsque Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka est co-administré avec un anticonvulsivant qui est un substrat des isozymes CYP, des contrôles réguliers des concentrations d'anticonvulsivants devront être effectués.
Acide valproïque/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz. Les données disponibles sont limitées mais elles suggèrent l'absence d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque.	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et l'acide valproïque peuvent être co-administrés sans ajustement posologique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à prévenir les épisodes épileptiques.
Acide valproïque/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Acide valproïque/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Vigabatrine/Efavirenz Gabapentine/Efavirenz	Interaction non étudiée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue puisque la vigabatrine et la gabapentine sont éliminées exclusivement sous forme inchangée par voie urinaire et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination que l'éfavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et la vigabatrine ou la gabapentine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Vigabatrine/Emtricitabine Gabapentine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Vigabatrine/Ténofovir disoproxil Gabapentine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTICOAGULANTS		
Warfarine/Efavirenz Acénocoumarol/Efavirenz	Interaction non étudiée. L'éfavirenz est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations plasmatiques et les effets de la warfarine ou de l'acénocoumarol.	Un ajustement posologique de la warfarine ou de l'acénocoumarol peut être nécessaire en cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.
ANTIDÉPRESSEURS		
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRSs)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: ASC: ↓ 39% (↓ 27 à ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 à ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 à ↓ 58) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 à ↑ 16) C _{min} : ↔ (induction du CYP3A4)	En cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka, l'augmentation de la dose de sertraline doit être guidée par la réponse clinique.
Sertraline/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Sertraline/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Paroxétine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxétine: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et la paroxétine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Paroxétine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Paroxétine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Fluoxétine/Efavirenz	Interaction non étudiée. Puisque la fluoxétine présente un profil métabolique similaire à la paroxétine, c'est à dire un effet inhibiteur puissant sur le CYP2D6, une absence d'interaction est également attendue pour la fluoxétine.	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et la fluoxétine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Fluoxétine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Fluoxétine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Inhibiteur de recapture de la noradrénaline et de la dopamine		
Bupropion/Efavirenz [150 mg en dose unique (libération prolongée)/600 mg q.d.]	Bupropion: ASC: ↓ 55% (↓ 48 à ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 à ↓ 47) Hydroxybupropion: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 à ↑ 80) (induction du CYP2B6)	Les augmentations de la posologie du bupropion doivent être guidées par la réponse clinique, mais la dose maximale recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.
Bupropion/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Bupropion/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
AGENTS CARDIOVASCULAIRES		
Inhibiteurs des canaux calciques		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Diltiazem: ASC: ↓ 69% (↓ 55 à ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 à ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 à ↓ 75)</p> <p>Désacétyl diltiazem: ASC: ↓ 75% (↓ 59 à ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 à ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 à ↓ 75)</p> <p>N-monodesméthyl diltiazem: ASC: ↓ 37% (↓ 17 à ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 à ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 à ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 11% (↑ 5 à ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 à ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 à ↑ 26) (induction du CYP3A4) L'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz n'est pas considérée comme cliniquement significative.</p>	Un ajustement posologique du diltiazem en cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doit être guidé par la réponse clinique (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Diltiazem/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Vérapamil, Félodipine, Nifédipine et Nicardipine	Interaction non étudiée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil. Quand l'éfavirenz est co-administré avec un inhibiteur des canaux calciques qui est un substrat de l'enzyme CYP3A4, il existe un risque potentiel de réduction de la concentration plasmatique de l'inhibiteur des canaux calciques.	Un ajustement posologique des inhibiteurs des canaux calciques en cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doit être guidé par la réponse clinique (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur des canaux calciques).
HYPOLIPÉMIANTS		
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Atorvastatine/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatine: ASC: ↓ 43% (↓ 34 à ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 à ↓ 26)</p> <p>2-hydroxy atorvastatine: ASC: ↓ 35% (↓ 13 à ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 à ↓ 23)</p> <p>4-hydroxy atorvastatine: ASC: ↓ 4% (↓ 0 à ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 à ↓ 51)</p> <p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sous forme active totale: ASC: ↓ 34% (↓ 21 à ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 à ↓ 26)</p>	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Des ajustements posologiques de l'atorvastatine peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'atorvastatine).
Atorvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Atorvastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Pravastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Pravastatine: ASC: ↓ 40% (↓ 26 à ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 à ↑ 12)</p>	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Des ajustements posologiques de la pravastatine peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la pravastatine).
Pravastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Pravastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Simvastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatine: ASC: ↓ 69% (↓ 62 à ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 à ↓ 79)</p> <p>Simvastatine sous forme acide: ASC: ↓ 58% (↓ 39 à ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 à ↓ 58)</p> <p>Totalité des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sous forme active: ASC: ↓ 60% (↓ 52 à ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 à ↓ 78) (induction du CYP3A4)</p> <p>La co-administration de l'éfavirenz avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine n'a pas modifié l'ASC ou la C_{max} de l'éfavirenz.</p>	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Des ajustements posologiques de la simvastatine peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la simvastatine).
Simvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Simvastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Rosuvastatine/Efavirenz	Interaction non étudiée. La rosuvastatine est en grande partie excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Par conséquent, aucune interaction avec l'éfavirenz n'est attendue.	Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka et la rosuvastatine peuvent être co-administrés sans ajustement posologique.
Rosuvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Rosuvastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
En prise orale: Ethinylœstradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylœstradiol: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 à ↓ 25) Norelgestromine (métabolite actif): ASC: ↓ 64% (↓ 62 à ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 à ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 à ↓ 85) Lévonogestrel (métabolite actif): ASC: ↓ 83% (↓ 79 à ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 à ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 à ↓ 90) (induction du métabolisme) Efavirenz: aucune interaction cliniquement significative. La signification clinique de ces effets n'est pas connue.	Il est impératif d'utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
Ethinylœstradiol/Ténofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylœstradiol: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimate/Ethinylœstradiol/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Injectable: Acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA)/Efavirenz (150 mg de DMPA en dose unique IM)	Dans une étude d'interaction médicamenteuse de 3 mois, aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'a été mise en évidence entre les sujets recevant un traitement antirétroviral contenant de l'éfavirenz et ceux ne bénéficiant d'aucun traitement antirétroviral. D'autres investigateurs ont observés des résultats similaires, bien que les concentrations plasmatiques du MPA aient été plus variables dans la seconde étude. Dans les deux études, les concentrations plasmatiques de la progestérone chez les sujets recevant de l'éfavirenz et du DMPA étaient restées faibles, ce qui était compatible avec la suppression de l'ovulation.	Étant donné le peu d'informations disponibles, il est impératif d'utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
DMPA/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
DMPA/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Implant: Etonogestrel/Efavirenz	Une exposition réduite à l'étonogestrel peut être attendue (induction du CYP3A4). Quelques échecs de la contraception par l'étonogestrel chez les patientes exposées à l'éfavirenz ont été rapportés après commercialisation.	Il est impératif d'utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
Etonogestrel/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Etonogestrel/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
IMMUNOSUPPESSEURS		
Immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (par exemple ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaction non étudiée. ↓ de l'exposition à l'immunosuppresseur possible (induction du CYP3A4). On ne s'attend pas à ce que les immunosuppresseurs aient un impact sur l'exposition à l'éfavirenz.	Un ajustement posologique de l'immunosuppresseur peut être nécessaire. Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines (jusqu'à ce que des concentrations stables soient atteintes) lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.
Tacrolimus/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabine: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Ténofovir disoproxil: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIACÉS		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka (éfavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir disoproxil 245 mg)
Méthadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Méthadone: ASC: ↓ 52% (↓ 33 à ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 à ↓ 59) (induction du CYP3A4) Dans une étude chez des toxicomanes infectés par le VIH, la co-administration d'éfavirenz et de méthadone a montré une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone et des symptômes de sevrage aux opiacés sont survenus. La dose de méthadone a été augmentée de 22% en moyenne pour atténuer les symptômes de sevrage.	L'administration concomitante avec de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil doit être évitée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3).
Méthadone/Ténofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Méthadone: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ténofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Méthadone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Buprénorphine/naloxone/Efavirenz	Buprénorphine: ASC: ↓ 50% Norbuprénorphine: ASC: ↓ 71% Efavirenz: Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Malgré la diminution de l'exposition à la buprénorphine, aucun patient n'a présenté de symptômes de sevrage. Un ajustement posologique de la buprénorphine peut ne pas être nécessaire en cas de co-administration avec Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.
Buprénorphine/naloxone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Buprénorphine/naloxone/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

¹ Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Etudes conduites avec d'autres médicaments

Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a été retrouvée lorsque l'éfavirenz était associé aux substances suivantes: azithromycine, cétirizine, fosamprénavir/ritonavir, lorazépam, nelfinavir, zidovudine, anti-acides à base d'hydroxide d'aluminium/magnésium, famotidine ou fluconazole. Le potentiel d'interaction avec l'éfavirenz et d'autres antifongiques azolés, comme le kétoconazole n'a pas été étudié.

Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a été retrouvée lorsque l'emtricitabine a été administrée avec la stavudine, la zidovudine ou le famciclovir. Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, n'a été retrouvée lorsque le ténofovir disoproxil a été co-administré avec l'emtricitabine, le nelfinavir ou la ribavirine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer (voir ci-dessous et la rubrique 5.3)

Les femmes traitées par Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka doivent éviter toute grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation du traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.

Contraception chez les hommes et les femmes

Une méthode de contraception mécanique devra toujours être utilisée en association avec d'autres méthodes contraceptives (par exemple contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal, voir rubrique 4.5) pendant le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. En raison de la longue demi-vie de l'éfavirenz, il est recommandé d'utiliser des mesures contraceptives adéquates pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.

Grossesse

Efavirenz

Il y a eu sept cas rétrospectifs en lien avec des anomalies du tube neural, dont des méninomyélocèles, tous chez des mères exposées à des associations comprenant de l'éfavirenz (à l'exclusion des comprimés de l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz) au premier trimestre. Deux cas supplémentaires (1 prospectif et 1 rétrospectif) en lien avec des anomalies du tube neural ont été rapportés avec l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil. Une relation de causalité de ces anomalies avec l'utilisation de l'éfavirenz n'a pas été établie, et le dénominateur n'est pas connu. Sachant que les anomalies du tube neural apparaissent dans les 4 premières semaines du développement fœtal (période de fermeture du tube neural), le risque potentiel concernerait les femmes exposées à l'éfavirenz pendant le premier trimestre de la grossesse.

En juillet 2013, le registre des grossesses sous antirétroviraux a répertorié des données prospectives de 904 grossesses exposées à des associations comprenant éfavirenz, au cours du premier trimestre de grossesse, aboutissant à 766 naissances. Une anomalie du tube neural a été rapportée chez un enfant, la fréquence et le type des autres malformations étaient comparables à ceux observés chez les enfants exposés à des associations ne comprenant pas d'éfavirenz, ainsi que comparables à ceux observés chez des témoins VIH négatifs. L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale se situe autour de 0,5-1 cas pour 1 000 naissances.

Des malformations ont été observées chez des fœtus de singes traités par éfavirenz (voir rubrique 5.3).

Emtricitabine et ténofovir disoproxil

Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine et au ténofovir disoproxil. Les études effectuées chez l'animal sur l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil.

Allaitement

Il a été montré que l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant de manière

à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'effet de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'éfavirenz, de l'emtricitabine ou du ténofovir disoproxil sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours de traitements par l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil. L'éfavirenz peut également provoquer des troubles de la concentration et/ou une somnolence. Les patients doivent être informés que s'ils présentent ces symptômes ils doivent éviter d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La combinaison de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil a été étudiée chez 460 patients soit avec le comprimé de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (étude AI266073), soit avec les composants individuels (étude GS-01-934). Les effets indésirables correspondaient de manière générale à ceux observés dans les études précédemment effectuées avec chacun des composants individuels. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil a été considérée comme possible ou probable parmi les patients traités jusqu'à 48 semaines dans l'étude AI266073 étaient des affections psychiatriques (16%), des affections du système nerveux (13%) et des affections gastro-intestinales (7%).

Des réactions cutanées sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe, des effets indésirables neuropsychiatriques (incluant dépression sévère, décès par suicide, comportements pseudo-psychotiques, épilepsie), des événements hépatiques sévères, des cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés.

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont également été rapportés. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (voir rubrique 4.4).

L'arrêt du traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

L'administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables provenant des études cliniques et de l'expérience après commercialisation avec l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et chacun des composants individuels éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil dans des associations d'antirétroviraux figurent dans le Tableau 2 ci-dessous par classe d'organes, par fréquence et par composant d'éfavirenz/emtricitabine ténofovir disoproxil auquel les effets indésirables sont imputables. Au sein de chaque groupe de

fréquence classe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés $\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Effets indésirables associés à l'utilisation d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil

Les effets indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés à l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil au cours de l'étude AI266073 (sur 48 semaines; n=203), et qui n'ont pas été associés à l'un des composants individuels d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil, comprennent:

Fréquent:

- Anorexie

Peu fréquent:

- Sécheresse buccale
- Incohérence du discours
- Augmentation de l'appétit
- Diminution de la libido
- Myalgie

Tableau 2: Effets indésirables associés à l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil listés par composants d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil auxquels les effets indésirables sont imputables

	Efavirenz	Emtricitabine	Ténofovir disoproxil
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique:</i>			
Fréquent		Neutropénie	
Peu fréquent		Anémie ¹	
<i>Affections du système immunitaire:</i>			
Fréquent		Réaction allergique	
Peu fréquent	Hypersensibilité		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>			
Très fréquent			Hypophosphatémie ²
Fréquent	Hypertriglycéridémie ³	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie ³		Hypokaliémie ²
Rare			Acidose lactique
<i>Affections psychiatriques:</i>			
Fréquent	Dépression (sévère dans 1,6% des cas) ³ , anxiété ³ , rêves anormaux ³ , insomnie ³	Rêves anormaux, insomnie	
Peu fréquent	Tentative de suicide ³ , idée suicidaire ³ , psychose ³ , réaction maniaque ³ , réaction paranoïaque ³ , hallucination ³ , euphorie ³ , labilité émotionnelle ³ , état confusionnel ³ , comportement agressif ³ , catatonie ³		
Rare	Suicide ^{3,4} , délire ^{3,4} , névrose ^{3,4}		
<i>Affections du système nerveux:</i>			
Très fréquent		Céphalées	Sensations vertigineuses

	Efavirenz	Emtricitabine	Ténofovir disoproxil
Fréquent	Troubles cérébelleux de la coordination et de l'équilibre ³ , somnolence (2,0%) ³ , céphalées (5,7%) ³ , trouble de l'attention (3,6%) ³ , sensations vertigineuses (8,5%) ³	Sensations vertigineuses	Céphalées
Peu fréquent	Convulsions ³ , amnésie ³ , troubles de la pensée ³ , ataxie ³ , troubles de la coordination ³ , agitation ³ , tremblements		
<i>Affections oculaires:</i>			
Peu fréquent	Vision trouble		
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe:</i>			
Peu fréquent	Acouphènes, vertiges		
<i>Affections vasculaires:</i>			
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices		
<i>Affections gastro-intestinales:</i>			
Très fréquent		Diarrhées, nausées	Diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent	Diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées	Augmentation de l'amylase y compris de l'amylase pancréatique, augmentation de la lipase sérique, vomissements, douleur abdominale, dyspepsie	Douleur abdominale, distension abdominale, flatulence
Peu fréquent	Pancréatite		Pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires:</i>			
Fréquent	Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase (GGT)	Augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie	Augmentation du taux de transaminases
Peu fréquent	Hépatite aiguë		
Rare	Insuffisance hépatique ^{3,4}		Stéatose hépatique, hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>			
Très fréquent	Rash (modéré à sévère, 11,6%, tous les grades, 18%) ³		Rash
Fréquent	Prurit	Éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculo-papuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) ¹	
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe ³ , rash sévère (< 1%)	Angioœdème ⁴	

	Efavirenz	Emtricitabine	Ténofovir disoproxil
Rare	Dermatite photo-allergique		Angioœdème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques:</i>			
Très fréquent		Augmentation de la créatine kinase	
Peu fréquent			Rhabdomyolyse ² , faiblesse musculaire ²
Rare			Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{2,4} , myopathie ²
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>			
Peu fréquent			Augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi
Rare			Insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ⁴ , diabète insipide néphrogénique
<i>Affections des organes de reproduction et du sein:</i>			
Peu fréquent	Gynécomastie		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>			
Très fréquent			Asthénie
Fréquent	Fatigue	Douleur, asthénie	

¹ L'anémie a été fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) a été très fréquente lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

² Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme imputable au ténofovir disoproxil.

³ Voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables pour plus de précisions.

⁴ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation pour l'efavirenz, ou l'emtricitabine, ou le ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence de cet effet indésirable a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients traités par l'efavirenz dans les études cliniques (n=3 969) ou traités par l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n=1 563) ou traités par le ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n=7 319).

Description de certains effets indésirables

Rash

Dans les études cliniques avec l'efavirenz, les rashes ont été généralement de type maculo-papuleux d'intensité légère à modérée, et apparaissent lors des deux premières semaines du traitement par l'efavirenz. Chez la plupart des patients, ces rashes ont disparu au bout d'un mois malgré la poursuite de l'efavirenz. Il est possible de réadministrer Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka après une interruption du traitement pour cause de rash. Il est recommandé d'utiliser des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes appropriés lors de la reprise d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka.

Symptômes psychiatriques

Les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ont un risque accru d'effets indésirables psychiatriques graves (présentés dans la colonne Efavirenz du Tableau 2).

Symptômes affectant le système nerveux

Les symptômes affectant le système nerveux sont fréquents avec l'efavirenz, l'un des composants d'Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil Krka. Dans les études cliniques contrôlées avec

l'Éfavirenz, des symptômes affectant le système nerveux d'intensité modérée à sévère ont été observés chez 19% (intensité sévère 2%) des patients; 2% des patients ont interrompu leur traitement en raison de ces symptômes. Ils apparaissent généralement durant les deux premiers jours du traitement avec l'Éfavirenz et disparaissent souvent après les 2 à 4 premières semaines de traitement. Ils peuvent survenir plus fréquemment lorsqu'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est pris concomitamment avec de la nourriture, du fait d'une possible augmentation des concentrations plasmatiques d'Éfavirenz (voir rubrique 5.2). La prise au coucher semble améliorer la tolérance à ces symptômes (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique avec l'Éfavirenz

Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés après commercialisation, incluant des cas chez des patients ne présentant pas de maladie hépatique préexistante ni aucun autre facteur de risque identifiable, et pour lesquels une évolution fulminante, avec une progression dans quelques cas vers une transplantation ou le décès a parfois été rapportée.

Insuffisance rénale

Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8 Résumé du profil de sécurité d'emploi). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).

Interactions avec la didanosine

La co-administration d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant majorer le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Autres populations particulières

Personnes âgées

L'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction hépatique ou rénale diminuée. L'administration d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance rénale

Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère traités par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC

Seul un nombre limité de patients étaient co-infectés par le VHB (n=13) ou le VHC (n=26) dans l'étude GS-01-934. Le profil des effets indésirables de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VHB ou le VIH/VHC était comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Toutefois, comme attendu pour cette population de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite peuvent être observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V**.

4.9 Surdosage

Symptômes

Certains patients ayant pris par erreur 600 mg d'éfavirenz deux fois par jour ont signalé une aggravation des symptômes affectant le système nerveux. Un patient a éprouvé des contractions musculaires involontaires.

Prise en charge

En cas de surdosage le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité (voir rubrique 4.8) et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en œuvre.

L'administration de charbon activé est susceptible de faciliter l'élimination de l'éfavirenz non absorbé. L'éfavirenz n'a pas d'antidote spécifique. L'éfavirenz étant fortement lié aux protéines, il est peu probable qu'une dialyse entraîne une élimination significative du produit dans le sang.

On peut éliminer jusqu'à 30% de la dose d'emtricitabine et environ 10% de la dose de ténofovir par hémodialyse. Il n'est pas connu si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antiviraux à usage systémique; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances, Code ATC: J05AR06

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'éfavirenz est un INNTI du VIH-1. L'éfavirenz inhibe de manière non compétitive la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 et il n'inhibe pas de manière significative la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine-2 (VIH-2), et les acides désoxyribonucléiques (ADN) polymérase α , β , γ et δ cellulaires. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir peuvent être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate sont de faibles inhibiteurs des polymérase de l'ADN des mammifères et aucun signe de toxicité mitochondriale n'a été observé *in vitro* et *in vivo*.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'éfavirenz sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée à 3 traitements, sur 3 périodes, à séquence unique fixe, en ouvert, contre contrôle positif et contre placebo, chez 58 sujets sains présentant un polymorphisme CYP2B6 important. La Cmax moyenne de l'éfavirenz chez les sujets de génotype CYP2B6 *6/*6 après l'administration d'une dose journalière de 600 mg pendant 14 jours était 2,25 fois supérieure à la Cmax moyenne observée chez les sujets de génotype CYP2B6 *1/*1. Une corrélation positive entre la concentration d'éfavirenz et l'allongement de l'intervalle QTc a été observée. Sur la base de cette corrélation, l'allongement moyen de l'intervalle QTc et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % sont respectivement de 8,7 ms et 11,3 ms chez les sujets de génotype CYP2B6* 6/*6 après l'administration d'une dose journalière de 600 mg pendant 14 jours (voir rubrique 4.5).

Activité antivirale *in vitro*

L'éfavirenz a montré une activité antivirale contre la plupart des isolats de sous-type non B (sous-types A, AE, AG, C, D, F, G, J et N), mais a présenté une activité antivirale réduite contre les virus du groupe O. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1. Le ténofovir a présenté une activité antivirale contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1. L'emtricitabine et le ténofovir ont tous deux montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 et une activité antivirale contre le VHB.

Dans les études d'association évaluant l'activité antivirale *in vitro* des associations éfavirenz plus emtricitabine, éfavirenz plus ténofovir, et emtricitabine plus ténofovir, des effets antiviraux additifs, voire synergiques ont été observés.

Résistance

La résistance à l'éfavirenz peut être sélectionnée *in vitro* et entraîner des substitutions simples ou multiples d'acides aminés de la TI du VIH-1, y compris L100I, V108I, V179D et Y181C. K103N était la substitution la plus fréquemment observée de la TI sur les isolats viraux de patients présentant une remontée de leur charge virale pendant les études cliniques de l'éfavirenz. Des substitutions de la TI au niveau des codons 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 ont également été observées, mais à des fréquences moindres, et le plus souvent uniquement associées à la mutation K103N. Les profils de résistance croisée de l'éfavirenz, de la névirapine et de la délavirdine *in vitro* ont montré que la substitution K103N confère une perte de sensibilité aux trois INNTIs.

La possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les INTIs est faible en raison des sites de liaison

différents utilisés sur la cible et des différents mécanismes d'action. La possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les IPs est faible car ces molécules font appel à des cibles enzymatiques différentes.

Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 suite au développement d'une substitution M184V ou M184I de la TI avec l'emtricitabine ou une substitution K65R de la TI avec le ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir et la didanosine; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. Les souches virales présentant les deux mutations K65R et M184V/I restent pleinement sensibles à l'éfavirenz. Par ailleurs, une substitution K70E de la TI du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir, celle-ci se traduisant par une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins trois mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant une substitution soit M41L, soit L210W de la TI, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le ténofovir disoproxil.

Résistance in vivo (patients naïfs de tout traitement antirétroviral)

Au cours d'une étude clinique, en ouvert, randomisée de 144 semaines (GS-01-934) chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, dans laquelle l'éfavirenz, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil étaient utilisés sous leur forme individuelle (ou utilisés comme éfavirenz et une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil de la semaine 96 à la semaine 144), un génotypage a été effectué sur des isolats plasmatiques de VIH-1 provenant de tous les patients ayant un ARN-VIH-1 > à 400 copies/mL confirmé à 144 semaines ou ayant dû arrêter le médicament en cas de sortie d'étude prématurée (voir le paragraphe *Expérience clinique*). Au cours des 144 semaines:

- La mutation M184V/I est survenue pour 2 isolats sur 19 (10,5%) analysés, provenant de patients du groupe éfavirenz+emtricitabine+ténofovir disoproxil, et pour 10 isolats sur 29 (34,5%) analysés provenant du groupe éfavirenz+lamivudine/zidovudine ($p < 0,05$, test exact de Fisher comparant le groupe emtricitabine+ténofovir disoproxil au groupe lamivudine/zidovudine parmi tous les patients).
- Aucun des virus analysés ne contenait les mutations K65R ou K70E.
- Une résistance génotypique à l'éfavirenz, avec de façon prédominante la mutation K103N, s'est développée pour les virus de 13 patients sur 19 (68%) du groupe éfavirenz+emtricitabine+ténofovir disoproxil, et pour les virus de 21 patients sur 29 (72%) du groupe éfavirenz+lamivudine/zidovudine. Le Tableau 3 résume le développement de mutation de résistance.

Tableau 3: Développement de résistances dans l'étude GS-01-934 sur les 144 semaines

	Efavirenz+ emtricitabine+ ténofovir disoproxil (N=244)		Efavirenz+ lamivudine/zidovudine (N=243)	
Analyse des résistances à la semaine 144	19		31	
Génotypes sous traitement	19	(100%)	29	(100%)
Résistances à l'éfavirenz ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	

	Efavirenz+ emtricitabine+ ténofovir disoproxil (N=244)	Efavirenz+ lamivudine/zidovudine (N=243)
K70E	0	0
TAMs ²	0	2 (7%)

* $p < 0,05$, test exact de Fisher comparant le groupe éfavirenz+emtricitabine+ténofovir disoproxil au groupe éfavirenz+lamivudine/zidovudine parmi tous les patients.

¹ Les autres mutations de résistance à l'éfavirenz comprenaient les mutations A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) et M230L (n=1).

² Les mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenaient les mutations D67N (n=1) et K70R (n=1).

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude GS-01-934, dans laquelle les patients ont reçu de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil à jeun, 3 cas supplémentaires de résistance ont été observés. Les 3 patients avaient tous reçu préalablement une association fixe de lamivudine et zidovudine et de l'éfavirenz pendant 144 semaines avant de changer pour un traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil. Deux patients présentant un rebond virologique confirmé ont développé des substitutions associées à une résistance à l'éfavirenz, dont les substitutions de la transcriptase inverse K103N, V106V/I/M et Y188Y/C à la semaine 240 (96 semaines sous éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil) et 204 (60 semaines sous éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil). Un troisième patient présentait à l'entrée dans la phase d'extension d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil des substitutions préexistantes associées à une résistance à l'éfavirenz et la substitution de la transcriptase inverse M184V associée à une résistance à l'emtricitabine. Ce patient a présenté une réponse virologique suboptimale, et a développé les substitutions K65K/R, S68N et K70K/E associées à une résistance aux INTI à la semaine 180 (36 semaines sous éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil).

Veillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces composants individuels pour des informations supplémentaires concernant la résistance *in vivo* à ces médicaments.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude clinique, en ouvert, randomisée de 144 semaines (GS-01-934), des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral ont reçu soit éfavirenz, emtricitabine et ténofovir disoproxil une fois par jour, soit une association fixe de lamivudine et zidovudine deux fois par jour associée à l'éfavirenz une fois par jour (veillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil). Les patients ayant terminé les 144 semaines de traitement dans l'étude clinique GS-01-934, quel que soit leur groupe de traitement, se sont vus proposer l'option de continuer leur traitement avec de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil à jeun, dans une phase d'extension en ouvert de l'étude. Des données sont disponibles chez 286 patients ayant changé pour un traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil: 160 d'entre eux avaient reçu préalablement éfavirenz, emtricitabine et ténofovir disoproxil, et 126 avaient reçu préalablement lamivudine/zidovudine et éfavirenz. Des taux élevés de contrôle virologique ont été maintenus chez les patients qui ont reçu de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil dans la phase d'extension en ouvert de l'étude, quel que soit le groupe de traitement initial. Après 96 semaines de traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil, les concentrations plasmatiques d'ARN-VIH-1 sont restées < 50 copies/mL chez 82% des patients et < 400 copies/mL chez 85% des patients (analyse en intention de traiter [ITT, *intention to treat*], donnée manquante = échec).

L'étude AI266073 était une étude clinique, en ouvert, randomisée de 48 semaines menée sur des patients infectés par le VIH, comparant l'efficacité de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil à celle d'un traitement antirétroviral associant au moins deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs) à un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), mais toutefois pas un traitement contenant tous les composants d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (éfavirenz, emtricitabine et ténofovir disoproxil). De l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil a été administré à jeun (voir rubrique 4.2). Les patients n'avaient jamais présenté d'échec virologique lors d'un traitement

antirétroviral antérieur, n'avaient pas de mutations du VIH-1 connues conférant une résistance à l'un des trois composants d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil, et étaient virologiquement contrôlés depuis au moins trois mois à l'initiation du traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil. Les patients devaient soit changer pour un traitement par de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (N=203), soit poursuivre leur traitement antirétroviral en cours (N=97). Les données recueillies sur 48 semaines ont montré que les niveaux élevés de contrôle virologique, comparables à ceux observés avec le traitement original, étaient maintenus chez les patients ayant changé leur traitement pour de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (voir Tableau 4).

Tableau 4: Données d'efficacité à 48 semaines de l'étude AI266073 dans laquelle de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil était administré à des patients virologiquement contrôlés sous traitement par association d'antirétroviraux

Critère	Groupe de traitement		Différence entre l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et le traitement original (IC 95%)
	Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (N=203) n/N (%)	Conservation du traitement original (N=97) n/N (%)	
Patients ayant un ARN-VIH-1 < 50 copies/mL			
RVP (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% à 25,6%)
M=Exclus	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% à 6,7%)
M=Échec	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% à 9,3%)
LOCF modifiée	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% à 2,7%)
Patients ayant un ARN-VIH-1 < 200 copies/mL			
RVP (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% à 2,2%)
M=Exclus	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% à 4,2%)
M=Échec	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% à 7,9%)

RVP (KM): Réponse virologique pure évaluée d'après la méthode de Kaplan Meier (KM)

M: Données Manquantes

LOCF modifiée: Analyse post hoc considérant comme des échecs les patients en échec virologique ou ayant arrêté le traitement du fait d'effets indésirables; pour les autres sorties d'étude, la méthode LOCF (*last observation carried forward*, méthode de la dernière observation rapportée) a été utilisée.

Lorsque les deux strates ont été analysées séparément, le taux de réponse dans la strate correspondant au traitement préalable par IP était numériquement plus bas pour les patients ayant changé leur traitement pour de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil [RVP i.e. Réponse Virologique Pure (analyse de sensibilité) de, respectivement, 92,4% et 94,0% pour de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et pour les patients ayant conservé leur traitement original; soit une différence (IC 95%) de -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Dans la strate correspondant au traitement préalable par INNTI, le taux de réponse était, respectivement, de 98,9% et 97,4% pour de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et pour les patients ayant conservé leur traitement original; soit une différence (IC 95%) de 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Une tendance similaire a été observée lors de l'analyse d'un sous-groupe de patients pré-traités qui présentaient un taux d'ARN-VIH-1 < 75 copies/mL à l'initiation du traitement dans le cadre d'une étude de cohorte rétrospective (données recueillies sur 20 mois, voir Tableau 5).

Tableau 5: Maintien d'une réponse virologique pure (% Kaplan Meier (erreur type) [IC 95%]) en fonction du type de traitement antirétroviral antérieur, à la semaine 48 chez des patients pré-traités, qui présentaient un taux d'ARN-VIH-1 < 75 copies/mL à l'initiation du traitement et qui ont changé leur traitement pour de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (base de données patient Kaiser Permanente)

Traitement antérieur par les composants d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (N=299)	Traitement antérieur à base d'INNTI (N=104)	Traitement antérieur à base d'IP (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%]

Aucune donnée issue d'études cliniques n'est actuellement disponible avec l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les patients naïfs de tout traitement ou lourdement prétraités. Il n'y a aucune expérience clinique avec l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez des patients connaissant un échec virologique lors d'un traitement antirétroviral de première intention ou en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

L'expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil dans le cadre d'une association antirétrovirale ayant pour objectif le contrôle de l'infection par le VIH résulte également en une réduction du taux d'ADN du VHB (réductions respectives de 3 log₁₀ et de 4 à 5 log₁₀) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les formes pharmaceutiques individuelles d'éfavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil ont été utilisées pour déterminer la pharmacocinétique de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil administrés séparément chez des patients infectés par le VIH. La bioéquivalence d'un comprimé pelliculé d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil d'une part et d'un comprimé pelliculé d'éfavirenz dosé à 600 mg plus une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg plus un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil dosé à 245 mg administrés ensemble d'autre part, a été établie après administration d'une dose unique à des sujets sains à jeun au cours de l'étude GS-US-177-0105 (voir Tableau 6).

Tableau 6: Résumé des données pharmacocinétiques de l'étude GS-US-177-0105

Paramètres	Efavirenz (n=45)			Emtricitabine (n=45)			Ténofovir disoproxil (n=45)		
	Test	Référence	GMR (%) (IC 90%)	Test	Référence	GMR (%) (IC 90%)	Test	Référence	GMR (%) (IC 90%)
C_{max} (ng/mL)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
ASC_{0-last} (ng·h/mL)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
ASC_{inf} (ng·h/mL)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: comprimé unique de l'association fixe, pris à jeun.

Référence: dose unique d'un comprimé de 600 mg d'éfavirenz, d'une gélule de 200 mg d'emtricitabine et d'un comprimé de 245 mg de ténofovir disoproxil pris à jeun.

Les valeurs indiquées pour Test et Référence sont des valeurs moyennes (% coefficient de variation).

GMR=geometric least-squares mean ratio (rapport moyen des moindres carrés géométriques), IC=intervalle de confiance

Absorption

Chez des patients infectés par le VIH, les C_{max} d'éfavirenz ont été atteintes au bout de cinq heures et les concentrations à l'état d'équilibre au bout de six à sept jours. Chez 35 patients recevant une fois par jour 600 mg d'éfavirenz, la C_{max} mesurée à l'état d'équilibre était de 12,9 ± 3,7 µM (29%) [moyenne ± écart type (ET) (coefficient de variation (%CV))], la C_{min} mesurée à l'état d'équilibre était de 5,6 ± 3,2 µM (57%), et l'ASC de 184 ± 73 µM·h (40%).

L'emtricitabine est rapidement absorbée avec des C_{\max} mesurées 1 à 2 heures après l'administration de la dose. Après administration répétée par voie orale d'emtricitabine à 20 patients infectés par le VIH, la C_{\max} mesurée à l'état d'équilibre était de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$ (moyenne \pm ET) (39%CV), la C_{\min} mesurée à l'état d'équilibre était de $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$ (80%) et l'ASC était de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (31%) pour un intervalle de dose de 24 heures.

Après administration orale d'une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil à jeun à des patients infectés par le VIH-1, les concentrations maximales de ténofovir ont été atteintes en une heure et les valeurs de la C_{\max} et l'ASC (moyenne \pm ET) (%CV) étaient respectivement de $296 \pm 90 \text{ ng/mL}$ (30%) et de $2\,287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ (30%). La biodisponibilité orale du ténofovir provenant du ténofovir disoproxil chez les patients à jeun était approximativement de 25%.

Effet de la nourriture

L'émfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été évalué en présence de nourriture.

L'administration de gélules d'émfavirenz avec un repas riche en graisses a augmenté les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{\max} d'émfavirenz respectivement de 28% et 79%, en comparaison avec l'administration à jeun. Comparé à l'administration à jeun, l'administration de ténofovir disoproxil et d'emtricitabine, associés soit avec un repas riche en graisses soit avec un repas léger a augmenté les valeurs moyennes de l'ASC du ténofovir respectivement de 43,6% et de 40,5%, et la C_{\max} respectivement de 16% et 13,5%, sans modifier les expositions à l'emtricitabine.

Il est recommandé de prendre de l'émfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil à jeun, car la prise concomitante de nourriture peut augmenter l'exposition à l'émfavirenz et entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8). Il est attendu qu'après administration d'émfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil à jeun, l'exposition au ténofovir (ASC) sera inférieure d'environ 30% à celle du composant individuel ténofovir disoproxil pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.1).

Distribution

L'émfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 99%), principalement à l'albumine.

La liaison de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines, mesurée *in vitro*, est < à 4% et est indépendante des concentrations sur l'intervalle 0,02 à 200 $\mu\text{g/mL}$. Après administration intraveineuse, le volume de distribution de l'emtricitabine est approximativement de 1,4 L/kg. Après administration orale, l'emtricitabine est largement distribuée dans tout l'organisme. Le rapport moyen de la concentration plasmatique à la concentration sanguine était approximativement de 1,0 et le rapport moyen de la concentration dans le sperme à la concentration plasmatique était approximativement de 4,0.

La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques ou sériques humaines, mesurée *in vitro*, est < à 0,7% et 7,2%, respectivement, sur l'intervalle des concentrations du ténofovir de 0,01 à 25 $\mu\text{g/mL}$. Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir était approximativement de 800 mL/kg. Après administration orale, le ténofovir est largement distribué dans tout l'organisme.

Biotransformation

Des études réalisées chez l'homme et des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'émfavirenz était principalement métabolisé par le système du CYP en métabolites hydroxylés avec glucuronidation ultérieure de ces métabolites hydroxylés. Ces métabolites sont essentiellement inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2B6 sont les principales isozymes responsables du métabolisme de l'émfavirenz et que ce dernier inhibe les isozymes 2C9, 2C19 et 3A4 du CYP. Dans des études *in vitro*, l'émfavirenz n'a pas inhibé le CYP2E1 et

a inhibé les CYP2D6 et CYP1A2 uniquement à des concentrations bien supérieures à celles obtenues cliniquement.

L'exposition plasmatique à l'éfavirenz peut être augmentée chez des patients présentant la variante génétique homozygote G516T de l'isozyme CYP2B6. Les implications cliniques de cette association sont inconnues; néanmoins, la possibilité d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables liés à l'éfavirenz ne peut être exclue.

Il a été montré que l'éfavirenz induit le CYP3A4 et le CYP2B6, résultant dans l'induction de son propre métabolisme, ce qui peut être cliniquement pertinent chez certains patients. Chez les volontaires non infectés, l'administration réitérée de 200 à 400 mg par jour, pendant 10 jours, s'est traduite par une accumulation inférieure (de 22 à 42%) à celle prévue et des demi-vies d'élimination plus courtes de 40 à 55 heures (la demi-vie d'élimination après une dose unique est de 52 à 76 heures). Il a également été montré que l'éfavirenz induit l'UGT1A1. L'exposition au raltégravir (un substrat de l'UGT1A1) est réduite en présence de l'éfavirenz (voir rubrique 4.5, Tableau 1). Bien que les données *in vitro* suggèrent que l'éfavirenz inhibe le CYP2C9 et le CYP2C19, il existe des rapports contradictoires indiquant aussi bien une augmentation qu'une réduction de l'exposition aux substrats de ces enzymes lors d'une co-administration avec l'éfavirenz *in vivo*. L'effet réel lors de la co-administration n'est pas clairement défini.

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9% de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4% de la dose). Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP. Ni l'emtricitabine ni le ténofovir n'ont inhibé *in vitro* le métabolisme médié par chacune des principales isozymes du CYP humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase, l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Élimination

L'éfavirenz possède une demi-vie d'élimination terminale relativement longue, d'au moins 52 heures après administration de doses uniques, (voir également les données de l'étude de bioéquivalence décrite ci-dessus), et de 40 à 55 heures après administration réitérée. Environ 14 à 34% d'une dose radiomarquée d'éfavirenz sont retrouvés dans les urines et moins de 1% de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures. L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86%) et les fèces (environ 14%). Treize pour cent de la dose de l'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique d'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min.

Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ. Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80% de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans les urines après administration intraveineuse. La clairance apparente du ténofovir a été estimée à environ 307 mL/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 mL/min, ce qui est supérieur au taux de filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir chez les patients âgés (de plus de 65 ans).

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine et du ténofovir ne diffèrent pas en fonction du sexe. Des données limitées suggèrent que les femmes sont susceptibles d'avoir une exposition à l'éfavirenz supérieure, mais elles ne semblent pas présenter une tolérance moindre à l'éfavirenz.

Origine ethnique

Des données limitées suggèrent que les patients d'origine asiatique et des îles pacifiques sont susceptibles d'avoir une exposition à l'éfavirenz supérieure, mais ils ne semblent pas présenter une tolérance moindre à l'éfavirenz.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil, après co-administration des formes pharmaceutiques individuelles ou d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil, n'a pas été étudiée chez des patients infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés après administration de doses uniques des formes individuelles de 200 mg d'emtricitabine ou de 245 mg de ténofovir disoproxil à des patients non infectés par le VIH et présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Le degré d'insuffisance rénale était défini en fonction de la valeur initiale de la clairance de la créatinine (fonction rénale normale: clairance de la créatinine > 80 mL/min; insuffisance rénale légère: clairance de la créatinine=50 à 79 mL/min; insuffisance rénale modérée: clairance de la créatinine=30 à 49 mL/min et insuffisance rénale sévère: clairance de la créatinine=10 à 29 mL/min).

L'exposition moyenne (% CV) à l'emtricitabine a augmenté de 12 µg•h/mL (25%) chez les sujets à fonction rénale normale à 20 µg•h/mL (6%), 25 µg•h/mL (23%) et 34 µg•h/mL (6%) chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

L'exposition moyenne au ténofovir (% CV) a augmenté de 2 185 ng•h/mL (12%) chez les patients ayant une fonction rénale normale à 3 064 ng•h/mL (30%), 6 009 ng•h/mL (42%) et 15 985 ng•h/mL (45%) chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

Chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, l'exposition moyenne à l'emtricitabine et au ténofovir a augmenté de façon substantielle entre les dialyses sur 72 heures atteignant 53 µg•h/mL (19%) d'emtricitabine et sur 48 heures atteignant 42 857 ng•h/mL (29%) de ténofovir.

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, moins de 1% d'une dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines donc l'impact de l'insuffisance rénale sur l'exposition à l'éfavirenz devrait être minime.

L'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Ces patients nécessitent un ajustement de l'intervalle d'administration de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenu avec le comprimé de l'association fixe (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique. L'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil ne doit pas être administré aux patients présentant une

insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3) et n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Dans une étude avec une dose unique d'éfavirenz, la demi-vie de l'éfavirenz était deux fois plus importante chez le seul patient étudié qui présentait une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh-Turcotte, classe C), ce qui indique la possibilité d'une accumulation bien supérieure. Une étude avec prises répétées d'éfavirenz n'a montré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients présentant une maladie hépatique légère (Child-Pugh-Turcotte, classe A) par rapport au groupe témoin. Les données n'étaient pas suffisantes pour déterminer si l'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh-Turcotte, classe B ou C) a un effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des patients non infectés par le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les patients infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH.

Une dose unique de 245 mg de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, définis selon la classification de CPT. La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été altérée de façon substantielle chez les patients ayant une insuffisance hépatique, suggérant qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du ténofovir disoproxil chez ces sujets.

5.3 Données de sécurité préclinique

Efavirenz

Pour l'éfavirenz, les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans des études de toxicologie en administration répétée, une hyperplasie biliaire a été observée chez des singes cynomolgus ayant reçu, sur des périodes ≥ 1 an, une dose d'éfavirenz conduisant à des valeurs moyennes d'ASC environ 2 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée. L'hyperplasie biliaire a régressé à l'arrêt du traitement. Une fibrose biliaire a été observée chez les rats. Des convulsions de courte durée ont été observées chez certains singes recevant de l'éfavirenz sur des périodes ≥ 1 an, à des doses conduisant à des valeurs plasmatiques d'ASC 4 à 13 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée.

Les tests de génotoxicité conventionnels n'ont pas révélé d'effet mutagène ou clastogène de l'éfavirenz. Les études de carcinogénicité ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques et pulmonaires chez les souris femelles, mais pas chez les souris mâles. Le mécanisme de développement des tumeurs et la pertinence clinique chez l'homme ne sont pas connus. Les études de carcinogénicité chez les souris mâles et chez les rats mâles et femelles se sont révélées négatives.

Des études de toxicité sur la reproduction ont révélé une augmentation des résorptions fœtales chez le rat. Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates et de lapines traitées par l'éfavirenz. Cependant, des malformations ont été observées chez 3 des 20 fœtus/nouveau-nés de singes cynomolgus traités par éfavirenz ayant reçu des doses entraînant des concentrations plasmatiques en éfavirenz similaires à celles observées chez l'homme. Une anencéphalie et une anophthalmie unilatérale avec hypertrophie secondaire de la langue ont été observées chez un fœtus et une microphthalmie a été décelée chez un deuxième fœtus, tandis qu'un troisième a présenté une fente palatine.

Emtricitabine

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Ténofovir disoproxil

Pour le ténofovir disoproxil, les études non cliniques de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats des études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat, le chien et le singe à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à ceux utilisés pour l'homme et susceptibles d'avoir une signification clinique ont montré une toxicité rénale et osseuse et une diminution de la concentration de phosphate sérique. La toxicité osseuse a été diagnostiquée comme étant une ostéomalacie (singes) et une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) (rats et chiens). Chez les jeunes adultes rats et chiens, la toxicité osseuse est apparue à des expositions au moins 5 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients, enfants ou adultes. Chez les jeunes singes infectés, la toxicité osseuse est apparue à des expositions très élevées après administration de doses en sous-cutanés (au moins 40 fois supérieures à l'exposition atteinte chez les patients). Les résultats obtenus au cours des études réalisées chez le rat et le singe indiquent une diminution produit-dépendante de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la DMO.

Les études de génotoxicité ont révélé des résultats positifs lors du test de lymphome de souris *in vitro*, des résultats équivoques avec l'une des souches utilisées dans le test de Ames, et des résultats faiblement positifs lors d'un test de synthèse non programmée de l'ADN sur les hépatocytes primaires de rat. Cependant, le résultat était négatif dans un test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*.

Des études de cancérogénèse par voie orale chez le rat et la souris ont uniquement révélé une faible incidence de tumeurs duodénales à des doses extrêmement élevées chez la souris. Ces tumeurs ne semblent pas être cliniquement pertinentes chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et postnatales à des doses toxiques pour la mère.

Association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil

Les études de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée d'un mois ou moins avec l'association de ces deux composants n'ont pas montré d'exacerbation des effets toxiques par rapport aux études sur les composants administrés séparément.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Laurylsulfate sodique
Croscarmellose sodique
Oxyde de fer rouge (E172)
Stéarate de magnésium
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois si le médicament est conservé dans l'emballage d'origine à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'une fermeture de sécurité enfant inviolable en polypropylène, avec un déshydratant de gel de silice.
Conditionnements: 30 comprimés pelliculés (1x30) et 90 comprimés pelliculés (3x30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1263/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 8 février 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovénie

TAD Pharma GmbH,
Heinz-Lohmann-Straße 5,
27472 Cuxhaven,
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

– Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

– Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimés pelliculés

efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'efavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (sous la forme de succinate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, si la température de conservation n'excède pas 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé afin de protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1263/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETAGE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimés pelliculés
efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'efavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (sous la forme de succinate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, si la température de conservation n'excède pas 25°C.

Date d'ouverture: _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé afin de protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg comprimés pelliculés efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Comment prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et dans quels cas est-il utilisé ?

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient trois substances actives qui sont utilisées pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH):

- L'éfavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)
- L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI)
- Le ténofovir disoproxil est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)

Chacune de ces substances actives, aussi connues sous le nom de médicaments antirétroviraux, agit en interférant avec une enzyme (la transcriptase inverse), qui est essentielle à la multiplication du virus.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est un traitement utilisé contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, ayant déjà été traités par d'autres médicaments antirétroviraux et dont l'infection par le VIH-1 est contrôlée depuis au moins trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec à un traitement antérieur contre le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ?

Ne prenez jamais Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **si vous êtes allergique** à l'éfavirenz, l'emtricitabine, le ténofovir disoproxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **si vous souffrez d'une maladie sévère du foie.**
- **si vous avez un problème cardiaque, tel qu'un signal électrique anormal appelé allongement de l'intervalle QT, qui vous expose à un risque élevé de troubles sévères du**

rythme cardiaque (torsade de pointes).

- si un membre de votre famille (parents, grands-parents, frères ou sœurs) est mort subitement à cause d'un problème cardiaque ou est né avec des problèmes cardiaques.
- si votre médecin vous a dit que vous aviez dans votre sang des taux élevés ou bas d'électrolytes tels que le potassium ou le magnésium.
- **si vous prenez actuellement** l'un des médicaments suivants (voir aussi « Autres médicaments et Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka »):
 - **astémizole ou terfénadine** (utilisé pour traiter le rhume des foins ou d'autres allergies)
 - **bépridil** (utilisé pour traiter les maladies cardiaques)
 - **cisapride** (utilisé pour traiter les brûlures digestives)
 - **elbasvir/grazoprevir** (utilisé pour traiter l'hépatite C)
 - **alcaloïdes de l'ergot de seigle** (par exemple, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, et méthylergonovine) (utilisés pour traiter des migraines et des algies vasculaires de la face)
 - **midazolam ou triazolam** (utilisé pour vous aider à dormir)
 - **pimozide, imipramide, amitriptyline ou clomipramine** (utilisé pour traiter certains troubles mentaux)
 - **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) (préparation à base de plantes utilisé dans la dépression ou l'anxiété)
 - **voriconazole** (utilisé pour traiter des infections dues à des champignons)
 - **flécaïnide, métoprolol** (utilisés pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque)
 - **certains antibiotiques** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
 - **agents antifongiques de type triazole**
 - **certains agents antipaludiques**
 - **méthadone** (utilisée dans le traitement d'une toxicomanie aux opiacés)

→ **Prévenez immédiatement votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments.** La prise de ces médicaments en association avec Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka risque d'engendrer des effets indésirables graves, ou pouvant mettre votre vie en danger, ou peut empêcher ces médicaments d'agir correctement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- **Vous pouvez transmettre le VIH** même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes. Ce médicament ne permet pas de guérir de l'infection par le VIH. Pendant votre traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.
- Vous devez continuer à vous faire suivre par votre médecin pendant votre traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- **Veillez informer votre médecin:**
 - **Si vous prenez d'autres médicaments** qui contiennent de l'éfavirenz, de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être pris avec l'un de ces médicaments.
 - **Si vous avez ou avez eu une maladie rénale**, ou si des examens ont montré que vous

avez des problèmes rénaux. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'est pas recommandé si vous présentez une maladie rénale modérée à sévère.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut avoir un effet sur vos reins. Avant de débiter le traitement, votre médecin peut vous prescrire des analyses de sang afin d'évaluer votre fonction rénale. Votre médecin peut également vous prescrire des analyses de sang pendant le traitement afin de surveiller vos reins.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka n'est habituellement pas pris avec d'autres médicaments qui peuvent léser vos reins (voir *Autres médicaments et Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). Si cela ne peut être évité, votre médecin surveillera votre fonction rénale une fois par semaine.

- **Si vous avez un trouble cardiaque, tel qu'un signal électrique anormal appelé allongement de l'intervalle QT.**
- **Si vous avez des antécédents de maladie mentale**, y compris de dépression ou de toxicomanie ou d'abus d'alcool. Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez déprimé(e), si vous avez des idées suicidaires ou si vous avez des pensées étranges (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*).
- **Si vous avez des antécédents de convulsions (ou de crises d'épilepsie)**, ou si vous êtes traité(e) par des anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin devra peut-être mesurer la concentration du médicament anticonvulsivant dans votre sang pour s'assurer que celle-ci n'est pas affectée par la prise d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Votre médecin pourra aussi vous donner un anticonvulsivant différent.
- **Si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite chronique active.** Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque plus élevé de problèmes hépatiques graves et potentiellement fatals. Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller le fonctionnement de votre foie ou remplacer ce médicament par un autre. **Si vous souffrez d'une maladie sévère du foie, ne prenez jamais Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka** (voir plus haut dans la rubrique 2, *Ne prenez jamais Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Si vous avez une infection par l'hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté. Le ténofovir disoproxil et l'emtricitabine, deux des substances actives contenues dans Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ont une activité contre le virus de l'hépatite B bien que l'usage de l'emtricitabine ne soit pas approuvé pour le traitement de l'infection par l'hépatite B. Les symptômes de votre hépatite peuvent s'aggraver après l'arrêt du traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang à intervalles réguliers afin de surveiller le fonctionnement de votre foie (voir rubrique 3, *Si vous arrêtez de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Indépendamment de tout antécédent de maladie du foie, votre médecin pourra vous prescrire régulièrement des analyses de sang afin de vérifier le fonctionnement de votre foie.
- **Si vous avez plus de 65 ans.** Un nombre insuffisant de patients âgés de plus de 65 ans ont été étudiés. Si vous avez plus de 65 ans et si Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vous a été prescrit, votre médecin vous surveillera étroitement.
- **Pendant votre traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, soyez**

attentif à la survenue de certains signes:

- **Des sensations de vertiges, une difficulté à dormir, une somnolence, une difficulté à se concentrer ou des rêves anormaux.** Ces effets indésirables peuvent commencer au cours des deux premiers jours du traitement et disparaissent habituellement après les deux à quatre premières semaines de traitement.
- **Des signes d'éruptions cutanées.** Les éruptions cutanées peuvent être provoquées par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Si vous constatez des signes d'éruptions cutanées sévères avec des vésicules ou de la fièvre, arrêtez de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et contactez immédiatement votre médecin. Si vous avez déjà eu une éruption cutanée en prenant un autre INNTI, vous pouvez présenter un risque plus important d'avoir une éruption cutanée avec Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- **Tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des problèmes osseux (conduisant parfois à des fractures) peuvent également se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*).

Enfants et adolescents

- **Ne pas donner Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka aux enfants et adolescents** de moins de 18 ans. L'utilisation d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Vous ne devez jamais prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka avec certains médicaments. La liste de ceux-ci se trouve au paragraphe *Ne prenez jamais Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*, au début de la rubrique 2. Cela inclut certains

médicaments communs et certaines préparations à base de plantes (y compris le millepertuis) qui peuvent entraîner des interactions graves.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

De plus, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ne doit pas être pris avec d'autres médicaments qui contiennent de l'efavirenz (à moins d'une recommandation de votre médecin), de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Indiquez à votre médecin si vous prenez actuellement d'autres médicaments qui peuvent endommager vos reins, notamment:

- aminosides, vancomycine (médicaments pour le traitement des infections bactériennes),
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (médicaments pour les infections virales),
- amphotéricine B, pentamidine (médicaments pour les infections dues à des champignons),
- interleukine-2 (pour le traitement de cancer),
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, pour le soulagement des douleurs osseuses et musculaires)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut interagir avec d'autres médicaments, dont des préparations à base de plantes tels que des extraits de Ginkgo biloba. Ainsi les quantités d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ou d'autres médicaments dans votre sang peuvent être modifiées. Ceci peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou en aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, votre médecin devra ajuster la dose ou vérifier vos concentrations sanguines. **Il est important d'indiquer à votre médecin ou pharmacien si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants:**

- **Médicaments contenant de la didanosine (pour le traitement de l'infection par le VIH):** La prise d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en même temps que d'autres médicaments antiviraux contenant de la didanosine peut augmenter les concentrations de la didanosine dans votre sang et peut abaisser le nombre de cellules CD4. Des cas d'inflammation du pancréas, ainsi que d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) ayant parfois entraîné la mort, ont été rarement rapportés lorsque des médicaments contenant du ténofovir disoproxil et de la didanosine étaient pris en même temps. Votre médecin évaluera avec précaution s'il convient de vous traiter par des médicaments contenant du ténofovir et de la didanosine.
- **Autres médicaments utilisés pour l'infection par le VIH:** Les inhibiteurs de protéase suivants: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir ou saquinavir potentialisés par ritonavir. Votre médecin pourra envisager de vous donner un autre médicament ou de changer la dose des inhibiteurs de protéase. Indiquez également à votre médecin si vous prenez du maraviroc.
- **Médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C:** bocéprévir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.
- **Médicaments utilisés pour abaisser les graisses du sang (dénommés aussi statines):** atorvastatine, pravastatine, simvastatine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut réduire la quantité de statines dans votre sang. Votre médecin vérifiera votre taux de cholestérol et pourra envisager de changer la dose de votre statine, si besoin.
- **Médicaments utilisés pour traiter des convulsions/crises d'épilepsie (anticonvulsivants):** carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut réduire la quantité de l'anticonvulsivant dans votre sang. La carbamazépine peut réduire la quantité d'efavirenz, un des composants d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, dans votre sang. Votre médecin pourra envisager de vous donner un anticonvulsivant différent.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose et les infections liées au SIDA en particulier par le complexe *Mycobacterium avium*:** clarithromycine, rifabutine, rifampicine. Votre médecin pourra envisager de changer la dose ou de vous donner un autre antibiotique. De plus, votre médecin pourra envisager de vous donner une dose

- supplémentaire d'éfavirenz pour traiter votre infection par le VIH.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections dues à des champignons (antifongiques):** itraconazole ou posaconazole. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut faire baisser la concentration d'itraconazole ou de posaconazole dans votre sang. Votre médecin pourra envisager de vous donner un autre antifongique.
 - **Médicaments utilisés pour traiter le paludisme:** atovaquone/proguanil ou artéméther/luméfantrine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut faire baisser la concentration d'atovaquone/proguanil ou d'artéméther/luméfantrine dans votre sang.
 - **Contraceptifs hormonaux tels que la pilule contraceptive, le contraceptif injectable (par exemple Depo-Provera) ou l'implant contraceptif (par exemple Implanon):** Vous devez impérativement utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en plus (voir rubrique *Grossesse et allaitement*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Des grossesses ont été rapportées chez des femmes prenant de l'éfavirenz, un composant d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, alors qu'elles utilisaient un implant contraceptif, bien qu'il n'ait pas été établi que le traitement par l'éfavirenz était responsable de l'échec de la contraception.
 - **La sertraline**, un médicament utilisé pour traiter la dépression, étant donné que votre médecin devra peut-être changer votre dose de sertraline.
 - **Le bupropion**, un médicament utilisé pour traiter la dépression ou pour vous aider à arrêter de fumer, étant donné que votre médecin devra peut-être changer votre dose de bupropion.
 - **Le diltiazem ou médicaments similaires (appelés les inhibiteurs de canaux calciques):** Lorsque vous commencez votre traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, votre médecin devra peut-être changer votre dose d'inhibiteur de canal calcique.
 - **Médicaments utilisés pour la prévention du rejet des greffes d'organe (aussi appelés immunosuppresseurs)**, tels que ciclosporine, sirolimus ou tacrolimus. Lorsque vous commencez ou vous arrêtez de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, votre médecin surveillera étroitement vos concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur et devra peut-être changer sa dose.
 - **La warfarine ou l'acénocoumarol** (médicaments utilisés comme anti-coagulants): Votre médecin devra peut-être changer votre dose de warfarine ou d'acénocoumarol.
 - **Extraits de Ginkgo biloba** (préparation à base de plantes).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les femmes ne doivent pas débiter une grossesse pendant le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ni dans les 12 semaines qui suivent la fin du traitement. Votre médecin pourra exiger que vous fassiez un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Si vous êtes en âge de procréer pendant le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (par exemple, un préservatif) qui devra toujours être ajoutée aux autres méthodes contraceptives, y compris les contraceptifs oraux (pilule) ou d'autres contraceptifs hormonaux (par exemple, implants, injection). L'éfavirenz, un des composants actifs d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, peut rester dans votre sang pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi vous devez continuer à utiliser des mesures contraceptives, telles que celles citées ci-dessus, pendant 12 semaines après avoir arrêté de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Informez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être. Si vous êtes enceinte, vous ne devez prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka que si votre médecin, en accord avec vous, décide que ce traitement est absolument nécessaire.

Des malformations congénitales graves ont été observées chez des animaux à naître et chez des bébés

de femmes traitées par l'Éfavirenz pendant la grossesse.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous avez pris Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

N'allaites pas pendant le traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Le VIH et les composants d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peuvent passer dans le lait maternel et entraîner de graves dommages chez votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut provoquer des vertiges, des difficultés de concentration et une somnolence. Si vous vous sentez mal, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de:

Un comprimé pris chaque jour par voie orale. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être pris à jeun (généralement défini comme 1 heure avant ou 2 heures après un repas) de préférence au coucher. Cela peut rendre certains effets indésirables (par exemple, les sensations vertigineuses et la somnolence) moins gênants. Avalez le comprimé d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en entier, avec de l'eau.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka doit être pris tous les jours.

Si votre médecin décide d'arrêter l'un des composants d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, il pourra vous prescrire de l'Éfavirenz, de l'Emtricitabine et/ou du Tenofovir disoproxil séparément ou avec d'autres médicaments pour le traitement de votre infection par le VIH.

Si vous avez pris plus d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, le risque de présenter des effets indésirables éventuels avec ce médicament peut être augmenté (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels ?*). Contactez votre médecin ou le service d'urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le flacon de comprimés pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Il est important de ne pas oublier de dose d'Éfavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Si vous oubliez de prendre une dose d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et vous en apercevez dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante (dans les 12 heures qui suivent), ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez le comprimé (moins d'une heure après avoir pris Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka), vous devez prendre un autre comprimé. N'attendez pas la prise suivante. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Si vous arrêtez de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

N'arrêtez pas de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sans en parler à votre médecin. Arrêter Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka peut gravement affecter votre réponse aux traitements suivants. Si vous avez arrêté de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, parlez-en à votre médecin avant de reprendre les comprimés d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Votre médecin pourra envisager de vous prescrire les composants d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka séparément si vous avez des problèmes ou si votre dose doit être ajustée.

Quand vous êtes sur le point de ne plus avoir de médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ceci est très important car toute interruption de ce traitement, aussi brève soit-elle, risque de faire augmenter la quantité de virus présente dans l'organisme. Le virus peut alors devenir plus difficile à traiter.

Si vous avez une infection par le VIH et une hépatite B, il est particulièrement important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sans en parler auparavant avec votre médecin. Chez certains patients, des analyses de sang ou des symptômes ont indiqué que leur hépatite s'était aggravée après l'arrêt du traitement par l'emtricitabine ou par le ténofovir disoproxil (deux des trois composants d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Si vous avez arrêté de prendre Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, votre médecin vous recommandera peut-être de reprendre le traitement contre l'hépatite B. Vous aurez peut-être besoin d'analyses de sang pour suivre l'activité de votre foie pendant 4 mois après l'arrêt du traitement. Chez certains patients souffrant d'une maladie du foie à un stade avancé ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite, qui peut être fatale.

→ Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre infection par l'hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et du glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Concernant l'augmentation des lipides, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables potentiellement graves: prévenez votre médecin immédiatement

- **L'acidose lactique** (excès d'acide lactique dans le sang) est un effet indésirable **rare** (il peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais grave qui peut être fatal. Les effets indésirables suivants peuvent être des signes d'acidose lactique:
 - Respiration profonde et rapide
 - Somnolence
 - Nausées, vomissements et douleurs dans le ventre

→ **Si vous pensez que vous avez une acidose lactique, contactez votre médecin immédiatement.**

Autres effets indésirables potentiellement graves

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100):

- Réaction allergique (hypersensibilité) pouvant causer des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, voir rubrique 2)
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Comportement agressif, idées suicidaires, pensées étranges, paranoïa, impossibilité de raisonner, troubles de l'humeur, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes (hallucinations), tentatives de suicide, changement de la personnalité (psychoses), catatonie (état dans lequel le patient reste immobile et muet pendant un certain temps)
- Douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par l'inflammation du pancréas
- Troubles de la mémoire, confusion mentale, convulsions (crises d'épilepsie), discours incohérent, tremblements
- Coloration jaune de la peau ou des yeux, démangeaisons, ou douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par une inflammation du foie
- Lésions au niveau des cellules tubulaires rénales

Les effets indésirables psychiatriques en plus de ceux cités plus haut incluent des délires (croyances erronées), névroses. Quelques patients se sont suicidés. Ces problèmes semblent arriver plus souvent chez les patients ayant déjà eu des troubles mentaux. Informez immédiatement votre médecin si vous avez ces symptômes.

Effets indésirables hépatiques: si vous êtes également infecté(e) par le virus de l'hépatite B, une aggravation de l'hépatite après l'arrêt du traitement peut se produire (voir rubrique 3).

Les effets indésirables suivants sont **rare**s (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000):

- Insuffisance hépatique, entraînant dans certains cas le décès ou une transplantation du foie. La plupart des cas sont survenus chez des patients qui avaient déjà une maladie du foie, mais quelques cas ont été rapportés chez des patients n'ayant aucune maladie du foie existante.
- Inflammation des reins, des urines très abondantes et une sensation de soif
- Douleurs du dos dues à des problèmes rénaux, y compris une insuffisance rénale. Votre médecin peut prescrire des analyses de sang pour vérifier si vos reins fonctionnent correctement
- Fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures) qui peuvent se produire en raison de lésions au niveau des cellules tubulaires rénales
- Stéatose hépatique (surcharge graisseuse du foie)

→ **Si vous pensez que vous présentez l'un de ces effets indésirables graves, parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables suivants sont très fréquents (peuvent affecter plus d'un patient sur 10):

- Sensations vertigineuses, maux de tête, diarrhées, nausées, vomissements
- Éruptions cutanées (comprenant des boutons rouges ou des taches avec parfois des vésicules et un gonflement de la peau) qui peuvent être une réaction allergique
- Sensation de faiblesse

Des examens peuvent également montrer:

- Diminution des taux de phosphate dans le sang
- Augmentation des taux de créatine kinase dans le sang pouvant entraîner des douleurs et une faiblesse des muscles

Autres effets indésirables possibles

Les effets indésirables suivants sont fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10):

- Réactions allergiques
- Troubles de la coordination et de l'équilibre
- Se sentir soucieux ou déprimé
- Difficulté à dormir, rêves anormaux, difficulté de concentration, somnolence
- Douleurs, maux d'estomac
- Problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas, sensation de ballonnement, gaz (flatulence)
- Perte d'appétit
- Fatigue
- Démangeaisons
- Modifications de la couleur de la peau, y compris assombrissement de la peau en tâches, commençant souvent sur les mains ou sur la plante des pieds

Des examens peuvent également montrer:

- Une diminution du nombre de globules blancs (une réduction du nombre de globules blancs peut vous rendre plus vulnérable aux infections)
- Des troubles du foie et du pancréas
- Une augmentation des acides gras (triglycérides), de la bilirubine ou du sucre dans le sang

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100):

- Altération des muscles, douleurs ou faiblesse musculaires
- Anémie (diminution du nombre de globules rouges)
- Sensation de tournis ou de bascule (vertiges), sifflements, tintements ou autres bruits persistants dans les oreilles
- Vision floue
- Frissons
- Augmentation de la taille des seins chez l'homme
- Diminution du désir sexuel
- Bouffées de chaleur
- Bouche sèche
- Augmentation de l'appétit

Des examens peuvent également montrer:

- Une diminution du taux de potassium dans le sang
- Une augmentation de la créatinine dans le sang
- La présence de protéines dans les urines
- Une augmentation du taux de cholestérol dans le sang

L'altération des muscles, la fragilisation osseuse (accompagnée de douleurs osseuses et conduisant parfois à des fractures), les douleurs musculaires, la faiblesse musculaire et la diminution du taux de potassium ou de phosphate dans le sang peuvent se produire en raison de lésions au niveau des cellules

tubulaires rénales.

Les effets indésirables suivants sont rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000):

- Éruption cutanée prurigineuse provoquée par une réaction au soleil

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé afin de protéger de l'humidité.

La durée de conservation après première ouverture est de 2 mois, si la température de conservation n'excède pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- Les substances actives sont éfavirenz, emtricitabine et ténofovir disoproxil. Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'éfavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil (sous la forme de succinate).
- Les autres composants sont:
Comprimé nu: cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate sodique, croscarmellose sodique, oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium, fumarate de stéaryle sodique.
Pelliculage: alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172). Voir rubrique 2 « Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka contient du sodium ».

Comment se présente Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (comprimés) sont orange-rose clair, ovales, biconvexes, avec les bords biseautés. Dimensions du comprimé: 20 x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka est disponible en flacons de 30 comprimés, munis d'une fermeture de sécurité enfant inviolable avec un déshydratant de gel de silice qui aide à protéger vos comprimés de l'humidité.

Les conditionnements suivants sont disponibles: boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés ou 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricants

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: + 30 210 6256177

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 751 1888

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.