

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz (efavirenzum), 200 mg emtricitabine (emtricitabinum) en 245 mg tenofovirdisoproxil (tenofovirum disoproxilum) (als succinaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka filmomhulde tabletten zijn lichtoranje roze, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met afgeschuinde randen. Afmeting tablet: 20 x 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

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

Wanneer een patiënt een dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt

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

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

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

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

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

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

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

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen, vooral symptomen van het zenuwstelsel die gerelateerd zijn aan efavirenz (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

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

Toediening aan patiënten met:

- een familiale voorgeschiedenis van plotseling overlijden of van aangeboren verlenging van het QTc-interval op electrocardiogrammen, of met een andere klinische aandoening waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengt,
- een voorgeschiedenis van symptomatische hartaritmie of met klinisch relevante bradycardie of met congestief hartfalen samen met verminderde linkerventrieklejectiefractie,
- ernstige verstoringen van de elektrolytenbalans, bijv. hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

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

- antiaritmica van klasse IA en III,
- neuroleptica, antidepressiva,
- bepaalde antibiotica, waaronder sommige middelen uit de volgende klassen: macroliden, fluorochinolonen, antimycotica van het imidazool- of triazooltype,

- bepaalde niet-sedatieve antihistaminica (terfenadine, astemizol),
- cisapride,
- flecaïnone,
- bepaalde antimalariamiddelen,
- methadon (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

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

Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en didanosine wordt niet aanbevolen omdat de blootstelling aan didanosine significant stijgt na gelijktijdige toediening met tenofoviridisoproxil, waardoor het risico op didanosine-gerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt (zie rubriek 4.5). In zeldzame gevallen zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

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

Overstappen van een op een proteaseremmer gebaseerde antiretrovirale behandeling

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

Opportunistische infecties

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

Overdracht van HIV

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten.

Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Invloed van voedsel

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

Leverziekte

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

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

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

Levervoorvallen

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

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

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

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil zijn niet onderzocht voor de behandeling van chronische HBV-infectie. Emtricitabine en tenofovir afzonderlijk en in combinatie hebben in farmacodynamische onderzoeken activiteit getoond tegen HBV (zie rubriek 5.1). Beperkte klinische ervaring duidt erop dat emtricitabine en tenofovirdisoproxil activiteit tegen HBV hebben wanneer deze middelen in een antiretrovirale combinatietherapie voor het onder controle brengen van HIV-infectie worden gebruikt. Stoppen van de behandeling met

efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige HIV- en HBV-infectie die stoppen met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka, moeten gedurende ten minste vier maanden na het stoppen van de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka middels klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend worden gecontroleerd. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden, omdat exacerbatie van hepatitis na het einde van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

QTc-verlenging

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

Psychische symptomen

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

Neurologische symptomen

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

Convulsies

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

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een dosisaanpassing voor

emtricitabine en tenofoviridisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubriek 4.2 en 5.2). Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka dient te worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Indien gelijktijdig gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en nefrotoxische middelen (bv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir, interleukine-2) onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

Effecten op het bot

In een 144 weken durend gecontroleerd klinisch onderzoek waarbij tenofoviridisoproxil werd vergeleken met stavudine in combinatie met lamivudine en efavirenz bij nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten, werd in beide behandelingsgroepen een kleine afname in de botmineraaldichtheid van de heup en de wervelkolom waargenomen. Afname van botmineraaldichtheid van de wervelkolom en veranderingen in biomarkers voor de botten vanaf de uitgangswaarde waren in week 144 significant groter in de groep die met tenofoviridisoproxil werd behandeld. Afname van de botmineraaldichtheid van de heup was in deze groep tot week 96 significant groter. Er was echter geen verhoogd risico op fracturen of een aanwijzing voor klinisch relevante botafwijkingen gedurende 144 weken.

In andere onderzoeken (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in botmineraaldichtheid waargenomen bij patiënten behandeld met tenofoviridisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer. Alternatieve behandelingsschema's dienen overwogen te worden voor patiënten met osteoporose die een groot risico lopen op fracturen.

Botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen) kunnen worden geassocieerd met proximale niertubulopathie (zie rubriek 4.8). Als botafwijkingen worden vermoed, dient geschikt medisch advies ingewonnen te worden.

Huidreacties

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

Gewicht en metabole parameters

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

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

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

Immuunreacteringsyndroom

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

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

Osteonecrose

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

Patiënten met HIV-1 met mutaties

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 met de K65R-, M184V/I- of K103N-mutatie (zie rubriek 4.1 en 5.1).

Ouderen

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

De blootstelling aan efavirenz kan verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen (bijvoorbeeld ritonavir) of voedingsmiddelen (bijvoorbeeld grapefruitsap) die de activiteit van CYP3A4 of CYP2B6 remmen. Verbindingen of kruidengeneesmiddelen (bijvoorbeeld Ginkgo biloba-

extracten en sint-janskruid) die deze enzymen induceren, kunnen de plasmaconcentraties van efavirenz verlagen. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van Ginkgo biloba-extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

Interactie met cannabinoïdtest

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

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

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

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

Voriconazol

Gelijktijdige toediening van standaard doses efavirenz en voriconazol is gecontra-indiceerd. Aangezien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka een combinatieproduct met vaste doses is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd; daarom mogen voriconazol en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.3 en tabel 1).

Sint-janskruid (Hypericum perforatum)

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

QT-verlengende geneesmiddelen

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

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Atazanavir/ritonavir

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor atazanavir/ritonavir in

combinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil. Daarom wordt gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka niet aanbevolen (zie tabel 1).

Didanosine

Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Sofosbuvir/velpatasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen

Omdat emtricitabine en tenofovir voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of die in competitie treden voor actieve tubulaire secretie (bv. cidofovir) leiden tot verhoogde serumconcentraties van emtricitabine, tenofovir en/of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

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

Andere interacties

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

Tabel 1: Interacties tussen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIVA		
Antivirale middelen tegen HIV		
Proteaseremmers		
Atazanavir/ritonavir/Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10) Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir met tenofovir resulteerde in een verhoogde blootstelling aan tenofovir. Hogere tenofovirconcentraties kunnen tenofovir-gerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken.	Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka wordt niet aanbevolen.

Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% tot ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 tot ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 tot ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., alle met voedsel toegediend)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% tot ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% tot ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 tot ↑ 49) (inductie van CYP3A4). * Bij vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. 's avonds zonder efavirenz. Deze verlaging van de C _{min} van atazanavir kan een negatief effect hebben op de werkzaamheid van atazanavir. ** Gebaseerd op historische vergelijking. Gelijktijdige toediening van efavirenz met atazanavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *lager dan de aanbevolen doses; soortgelijke bevindingen worden verwacht met de aanbevolen doses.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (inductie van CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibitie van CYP3A4)	De combinatie van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka met eenmaal daags darunavir/ritonavir 800/100 mg kan leiden tot een suboptimale C _{min} van darunavir. Als Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka in combinatie met darunavir/ritonavir moet worden gebruikt, dient het behandelingsschema van tweemaal daags darunavir/ritonavir 600/100 mg te worden gebruikt. Darunavir/ritonavir moeten met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Zie de rij van ritonavir hieronder. Het controleren van de nierfunctie kan aangewezen zijn, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening, of bij patiënten die nefrotoxische middelen gebruiken.
Darunavir/ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *lager dan de aanbevolen dosis	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatieroutes wordt er geen interactie verwacht.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Geen klinisch significante farmacokinetische interactie.	
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en fosamprenavir/ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing. Zie de rij van ritonavir hieronder.
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 tot ↓ 47) C _{min} : ↓ 40%	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor indinavir bij toediening samen met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Hoewel de klinische betekenis van verlaagde indinavirconcentraties niet is

	<p>Een soortgelijke verlaging van de blootstelling aan indinavir werd gezien wanneer indinavir 1.000 mg q8h met efavirenz 600 mg q.d. werd gegeven. (inductie van CYP3A4)</p> <p>Zie de paragraaf over ritonavir hieronder voor gelijktijdige toediening van efavirenz met lage doses ritonavir in combinatie met een proteaseremmer.</p>	<p>vastgesteld, moet bij het kiezen van een behandelingsschema waarin efavirenz, een component van</p> <p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, met indinavir wordt gecombineerd, de omvang van de waargenomen farmacokinetische interactie in overweging worden genomen.</p>
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 tot ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 tot ↑ 66)</p> <p>Hogere concentraties tenofovir zouden tenofovir-gerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraanhoudingen, kunnen versterken.</p>	<p>Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor lopinavir/ritonavir bij toediening samen met</p> <p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir en</p> <p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka wordt niet aanbevolen.</p>
Lopinavir/ritonavir zachte capsules of orale oplossing/Efavirenz	<p>Aanzienlijke daling van de blootstelling aan lopinavir, waardoor een dosisaanpassing van lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt. Bij toepassing in combinatie met efavirenz en twee NRTI's gaf tweemaal daags 533/133 mg lopinavir/ritonavir (zachte capsules) een ongeveer gelijke plasmaconcentratie van lopinavir als tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir (zachte capsules) zonder efavirenz (gegevens uit eerder onderzoek).</p>	
Lopinavir/ritonavir tabletten/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Concentraties lopinavir: ↓ 30-40%</p>	
(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Concentraties lopinavir: vergelijkbaar met lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags zonder efavirenz. Een dosisaanpassing van lopinavir/ritonavir is noodzakelijk wanneer deze samen met efavirenz worden gegeven. Zie de paragraaf over ritonavir hieronder voor</p>	

	gelijktijdige toediening van efavirenz met lage doses ritonavir in combinatie met een proteaseremmer.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: AUC 's ochtends: ↑ 18% (↑ 6 tot ↑ 33) AUC 's avonds: ↔ C_{max} 's ochtends: ↑ 24% (↑ 12 tot ↑ 38) C_{max} 's avonds: ↔ C_{min} 's ochtends: ↑ 42% (↑ 9 tot ↑ 86) C_{min} 's avonds: ↑ 24% (↑ 3 tot ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 tot ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 tot ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 tot ↑ 46) (inhibitie van het CYP-gemedieerde oxidatieve metabolisme)</p> <p>De combinatie van efavirenz en tweemaal daags 500 mg of 600 mg ritonavir werd niet goed verdragen (zo zijn duizeligheid, misselijkheid, paresthesie en verhoogde leverenzymen opgetreden). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de verdraagbaarheid van efavirenz met lage doses ritonavir (100 mg, een- of tweemaal daags).</p>	Gelijktijdige toediening van ritonavir in doses van 600 mg en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka wordt niet aanbevolen. Bij gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka met lage doses ritonavir moet de mogelijkheid van een hogere incidentie van efavirenz-gerelateerde bijwerkingen in aanmerking worden genomen, vanwege een mogelijke farmacodynamische interactie.
Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Ritonavir/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Zie de paragraaf over ritonavir hierboven voor gelijktijdige toediening van efavirenz met lage doses ritonavir in combinatie met een proteaseremmer.	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor een dosisaanbeveling voor saquinavir/ritonavir bij toediening samen met
Saquinavir/ritonavir/Tenofovirdisoproxil	Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties bij gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en met ritonavir versterkt saquinavir.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Gelijktijdige toediening van saquinavir/ritonavir en
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka wordt niet aanbevolen. Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka in combinatie met saquinavir als enige proteaseremmer wordt niet aanbevolen.
CCR5-antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 tot ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 tot ↓ 62)</p> <p>Geen efavirenzconcentraties gemeten; er wordt geen effect verwacht.</p>	Zie de Samenvatting van de productkenmerken voor het geneesmiddel dat maraviroc bevat.
Maraviroc/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	<p>Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Geen tenofovirconcentraties gemeten; er wordt geen effect verwacht.</p>	
Maraviroc/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	

HIV-1-integraseremmer (<i>Integrase strand transfer inhibitor – INSTI's</i>)		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkelvoudige dosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (inductie van UGT1A1)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en raltegravir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Raltegravir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (interactiemechanisme onbekend) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
NRTI's en NNRTI's		
NRTI's/Efavirenz	De interactie tussen efavirenz en andere NRTI's dan lamivudine, zidovudine en tenofovirdisoproxil werd niet specifiek onderzocht. Klinisch significante interacties werden niet waargenomen en zijn onwaarschijnlijk, aangezien de NRTI's anders worden gemetaboliseerd dan efavirenz en zij dus waarschijnlijk niet in competitie treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatieroutes.	Als gevolg van de gelijkenis tussen lamivudine en emtricitabine, een component van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, dient Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka niet gelijktijdig toegediend te worden met lamivudine (zie rubriek 4.4).
NNRTI's/Efavirenz	Interactie niet onderzocht.	Omdat is aangetoond dat gebruik van twee NNRTI's geen baat geeft wat betreft werkzaamheid en veiligheid, wordt gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en een ander NNRTI niet aanbevolen.
Didanosine/Tenofovirdisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine, waardoor het risico op didanosine-gerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt. In zeldzame gevallen zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties.	Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Didanosine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht.	

Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Antivirale middelen tegen hepatitis C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (inductie van CYP3A4 of P-gp - effect op elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (inductie van CYP3A4 of P-gp - effect op grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka met elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot verlies van de virologische respons op elbasvir/grazoprevir. Dit verlies is het gevolg van significante verlagingen van de plasmaconcentraties van elbasvir/grazoprevir, veroorzaakt door inductie van CYP3A4 of P-gp. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor elbasvir/grazoprevir voor meer informatie.
Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (inductie van CYP3A - effect op boceprevir) *0-8 uur</p> <p>Geen effect (↔) betekent een afname in de schatting van de gemiddelde ratio van ≤ 20% of een toename in de schatting van de gemiddelde ratio van ≤ 25%.</p>	Bij toediening met efavirenz, een component van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, waren de plasmadalconcentraties van boceprevir verlaagd. Het klinische resultaat van deze waargenomen verlaging van dalconcentraties van boceprevir is niet direct vastgesteld.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104)</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling van tenofovir kan bijwerkingen versterken die samenhangen met tenofovirdisoproxil, waaronder nieraandoeningen. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

	Cmin: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 tot ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)	Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir en voxilaprevir. Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir/velpatasvir. <i>Verwacht:</i> Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) Cmin: ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en sofosbuvir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 tot ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 tot ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 tot ↓ 92) Efavirenz:	Gelijktijdige toediening van simeprevir met efavirenz, een component van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, leidde tot significante verlaagde

	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Geen effect (↔) betekent een afname in de schatting van de gemiddelde ratio van ≤ 20% of een toename in de schatting van de gemiddelde ratio van ≤ 25%. (inductie van CYP3A4)	plasmaconcentraties van simeprevir als gevolg van inductie van CYP3A door efavirenz, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van simeprevir. Gelijktijdige toediening van simeprevir en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka wordt niet aanbevolen.
Simeprevir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interacties worden niet verwacht omdat simeprevir en emtricitabine via verschillende routes worden uitgescheiden.	
Simeprevir/Tenofovirdisoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Geen effect (↔) betekent een afname in de schatting van de gemiddelde ratio van ≤ 20% of een toename in de schatting van de gemiddelde ratio van ≤ 25%.	
Antibiotica		
Clarithromycine/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycine: AUC: ↓ 39% (↓ 30 tot ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 35) Clarithromycine-14-hydroxymetaboliet: AUC: ↑ 34% (↑ 18 tot ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 tot ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 tot ↑ 19) (inductie van CYP3A4) Bij 46% van de niet-geïnfecteerde vrijwilligers ontstond huiduitslag bij gebruik van de combinatie efavirenz en claritromycine.	De klinische betekenis van deze veranderingen in de claritromycineplasmaconcentraties is niet bekend. Alternatieven voor claritromycine (bv. azitromycine) kunnen worden overwogen. Andere macrolide-antibiotica, zoals erytromycine, werden niet onderzocht in combinatie met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
Clarithromycine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Clarithromycine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutine: AUC: ↓ 38% (↓ 28 tot ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 tot ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 tot ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 tot ↑ 1) (inductie van CYP3A4)	De dagelijkse dosis rifabutine moet bij toediening samen met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka met 50% worden verhoogd. Verdubbeling van de dosis rifabutine is te overwegen bij behandelingsschema's waarbij rifabutine 2 of 3 maal per week in combinatie met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka wordt gegeven. Het klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende
Rifabutine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Rifabutine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

		onderzocht. Bij aanpassing van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2).
Rifampicine/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 tot ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 tot ↓ 46) (inductie van CYP3A4 en CYP2B6)	Bij gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka met rifampicine bij patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of hoger kan toediening van nog eens 200 mg/dag (in totaal 800 mg) efavirenz een blootstelling geven die vergelijkbaar is met een dagelijkse efavirenz dosis van 600 mg zonder rifampicine. Het klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende onderzocht. Bij aanpassing van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2). Er wordt geen dosisaanpassing voor rifampicine aanbevolen bij gebruik samen met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
Rifampicine/Tenofovirdisoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Antimycotica		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 tot ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 tot ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 tot ↓ 58) (afname van de concentraties itraconazol: inductie van CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 tot ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 tot ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 tot ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Omdat er geen dosisaanbeveling voor itraconazol bij gebruik met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan worden gedaan, moet een andere antimycotische behandeling worden overwogen.
Itraconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Itraconazol/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (inductie van UDP-G)	Het gelijktijdige gebruik van posaconazol en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dient te worden vermeden, tenzij het voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico.
Posaconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Posaconazol/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (competitieve inhibitie van het	Aangezien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka een combinatieproduct met vaste doses is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd; daarom mogen voriconazol en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir

	oxidatieve metabolisme) Gelijktijdige toediening van standaard doses efavirenz en voriconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	disoproxil Krka niet gelijktijdig worden toegediend.
Voriconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Voriconazol/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Antimalariamiddelen		
Artemether/Lumefantrine/Efavirenz (20/120 mg tablet, 6 doses van elk 4 tabletten gedurende 3 dagen/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinine (werkzame metaboliet): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (inductie van CYP3A4)	Omdat verlaagde concentraties artemether, dihydroartemisinine of lumefantrine kunnen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid tegen malaria, is voorzichtigheid geboden wanneer Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en artemether/lumefantrine-tabletten gelijktijdig worden toegediend.
Artemether/Lumefantrine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Artemether/Lumefantrine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Atovaquon en proguanilhydrochloride/Efavirenz (250/100 mg enkelvoudige dosis/600 mg q.d.)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 tot ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 tot ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 tot ↓ 65) C _{max} : ↔	Gelijktijdige toediening van atovaquon/proguanil en Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka dient te worden vermeden.
Atovaquon en proguanilhydrochloride/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Atovaquon en proguanilhydrochloride/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 tot ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 tot ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 tot ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 tot ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 tot ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 tot ↓ 53) (afname van de concentraties carbamazepine: inductie van CYP3A4; afname van de concentraties efavirenz: inductie van CYP3A4 en CYP2B6) Gelijktijdige toediening van hogere doses van óf efavirenz óf carbamazepine is niet onderzocht.	Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka met carbamazepine. Een ander anticonvulsivum moet worden overwogen. De plasmaconcentratie van carbamazepine moet periodiek worden gecontroleerd.
Carbamazepine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Carbamazepine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Fenytoïne, Fenobarbital en andere	Interactie met efavirenz, emtricitabine	Wanneer

anticonvulsiva die substraten van CYP-isozymen zijn	of tenofovirdisoproxil is niet onderzocht. De plasmaconcentraties van fenytoïne, fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten van CYP-isozymen zijn, kunnen met efavirenz af- of toenemen.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gelijktijdig wordt toegediend met een anticonvulsivum dat een substraat is van CYP-isozymen, moeten de concentraties anticonvulsivum periodiek worden gecontroleerd.
Valproïnezuur/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van efavirenz. Beperkte gegevens duiden erop dat er geen klinisch significant effect is op de farmacokinetiek van valproïnezuur.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en valproïnezuur kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing. Patiënten moeten worden bewaakt om convulsies onder controle te houden.
Valproïnezuur/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Valproïnezuur/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Vigabatrine/Efavirenz Gabapentine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interacties worden niet verwacht omdat vigabatrine en gabapentine uitsluitend onveranderd in de urine worden uitgescheiden en waarschijnlijk niet in competitie treden om dezelfde metabole enzymen en eliminatieroutes als efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en vigabatrine of gabapentine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Vigabatrine/Emtricitabine Gabapentine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Vigabatrine/Tenofovirdisoproxil Gabapentine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties en effecten van warfarine of acenocoumarol zijn mogelijk verhoogd of verlaagd door efavirenz.	Een dosisaanpassing van warfarine of acenocoumarol kan noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka toegediend.
ANTIDEPRESSIVA		
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 tot ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 tot ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 tot ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 tot ↑ 16) C _{min} : ↔ (inductie van CYP3A4)	Wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka toegediend, moet de dosis sertraline op geleide van de klinische respons worden verhoogd.
Sertraline/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Sertraline/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en paroxetine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Paroxetine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Paroxetine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Fluoxetine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Omdat fluoxetine een soortgelijk metabool profiel heeft als paroxetine, d.w.z. een krachtig remmend effect op CYP2D6,	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka en fluoxetine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder

	wordt met fluoxetine evenmin belangrijke interactie verwacht.	dosisaanpassing.
Fluoxetine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Fluoxetine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Norepinefrine- en dopamineheropnameremmers		
Bupropion/Efavirenz (150 mg enkelvoudige dosis [vertraagde afgifte]/600 mg q.d.)	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 tot ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 tot ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 tot ↑ 80) (inductie van CYP2B6)	De dosering van bupropion moet op geleide van de klinische respons worden verhoogd, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion mag niet worden overschreden. Er is geen dosisaanpassing nodig voor efavirenz.
Bupropion/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Bupropion/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN		
Calciumantagonisten		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 tot ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 tot ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 tot ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 tot ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 tot ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 tot ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 tot ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 tot ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 tot ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 tot ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 tot ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 26) (inductie van CYP3A4) De stijging van de farmacokinetische parameters van efavirenz wordt niet klinisch significant geacht.	Dosisaanpassingen voor diltiazem, wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka toegediend, moeten plaatsvinden op geleide van de klinische respons (zie de Samenvatting van de productkenmerken voor diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Diltiazem/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine en Nicardipine	Interactie met efavirenz, emtricitabine of tenofoviridisoproxil is niet onderzocht. Als efavirenz gelijktijdig wordt toegediend met een calciumantagonist die een substraat is van het CYP3A4-enzym, bestaat er kans op verlaging van de plasmaconcentraties van de calciumantagonist.	Dosisaanpassingen van calciumantagonisten, wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka toegediend, moeten plaatsvinden op geleide van de klinische respons (zie de Samenvatting van de productkenmerken voor de calciumantagonist).
LIPIDENVERLAGENDE GENEESMIDDELEN		
HMG-CoA-reductaseremmers		
Atorvastatine/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatine: AUC: ↓ 43% (↓ 34 tot ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 tot ↓ 26) 2-hydroxy-atorvastatine: AUC: ↓ 35% (↓ 13 tot ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 tot ↓ 23)	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van atorvastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka toegediend

	<p>4-hydroxy-atorvastatine: AUC: ↓ 4% (↓ 0 tot ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 tot ↓ 51)</p> <p>Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers: AUC: ↓ 34% (↓ 21 tot ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 tot ↓ 26)</p>	(raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor atorvastatine).
Atorvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Atorvastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Pravastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatine: AUC: ↓ 40% (↓ 26 tot ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 tot ↑ 12)	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van pravastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor pravastatine).
Pravastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Pravastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Simvastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatine: AUC: ↓ 69% (↓ 62 tot ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 tot ↓ 79)</p> <p>Simvastatinezuur: AUC: ↓ 58% (↓ 39 tot ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 tot ↓ 58)</p> <p>Totaal actieve HMG-CoA-reductaseremmers: AUC: ↓ 60% (↓ 52 tot ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 tot ↓ 78) (inductie van CYP3A4)</p> <p>Gelijktijdige toediening van efavirenz met atorvastatine, pravastatine of simvastatine had geen invloed op de AUC- en C_{max}-waarden van efavirenz.</p>	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van simvastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor simvastatine).
Simvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Simvastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Rosuvastatine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. Rosuvastatine wordt voornamelijk onveranderd via de feces uitgescheiden; daarom wordt geen interactie met efavirenz verwacht.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en rosuvastatine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Rosuvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Rosuvastatine/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
HORMONALE ANTICONCEPTIVA		
Oraal: Ethinylestradiol+Norgestimaat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 tot ↓ 25)</p> <p>Norelgestromine (werkzame metaboliet): AUC: ↓ 64% (↓ 62 tot ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 tot ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 tot ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (werkzame</p>	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

	<p>metaboliet): AUC: ↓ 83% (↓ 79 tot ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 tot ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 tot ↓ 90) (inductie van metabolisme)</p> <p>Efavirenz: geen klinisch significante interactie. De klinische betekenis van deze effecten is niet bekend.</p>	
Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil (-/245 mg q.d.)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Norgestimaat/Ethinylestradiol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Injectie: Depo-medroxyprogesteronacetaat (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM enkelvoudige dosis DMPA)	In een 3 maanden durend onderzoek naar interacties van geneesmiddelen werden er geen significante verschillen gevonden in de farmacokinetische parameters van MPA tussen patiënten die een antiretrovirale therapie met efavirenz kregen en patiënten die geen antiretrovirale therapie kregen. Soortgelijke resultaten werden waargenomen door andere onderzoekers, hoewel de plasmaconcentraties van MPA in het tweede onderzoek meer varieerden. In beide onderzoeken bleven de plasmaconcentraties van progesteron bij patiënten die efavirenz en DMPA kregen laag, wat overeenstemt met een onderdrukking van de ovulatie.	Aangezien er beperkte informatie beschikbaar is, moet naast hormonale anticonceptiva een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).
DMPA/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
DMPA/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Implantaat: Etonogestrel/Efavirenz	Een verminderde blootstelling aan etonogestrel kan worden verwacht (inductie van CYP3A4). Af en toe zijn er postmarketingmeldingen geweest van falende anticonceptie met etonogestrel bij patiënten die worden blootgesteld aan efavirenz.	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).
Etonogestrel/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Etonogestrel/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Immunosuppressiva die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interactie niet onderzocht. ↓ blootstelling aan het immunosuppressivum kan worden verwacht (inductie van CYP3A4). Het is niet te verwachten dat deze immunosuppressiva invloed hebben op de blootstelling aan efavirenz.	Dosisaanpassingen van het immunosuppressivum kunnen noodzakelijk zijn. Het wordt aangeraden om bij het starten of beëindigen van de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka de concentraties van het immunosuppressivum gedurende minstens twee weken (totdat stabiele concentraties zijn bereikt) nauwgezet te controleren.
Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	<p>Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔</p> <p>Emtricitabine:</p>	

	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviridisoproxil AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOÏDEN		
Methadon/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 tot ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 tot ↓ 59) (inductie van CYP3A4) In een onderzoek bij HIV-geïnfekteerde gebruikers van intraveneuze drugs leidde gelijktijdige toediening van efavirenz en methadon tot een verlaagde plasmaconcentratie van methadon en tekenen van opiaatontwenning. Ter verlichting van de ontwenningverschijnselen werd de methadondosis met gemiddeld 22% verhoogd.	Gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka moet worden vermeden wegens het risico van QTc-verlenging (zie rubriek 4.3).
Methadon/Tenofoviridisoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Methadon/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Buprenorfine/naloxon/Efavirenz	Buprenorfine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Geen klinisch significante farmacokinetische interactie.	Ondanks de verminderde blootstelling aan buprenorfine waren er geen patiënten die ontwenningverschijnselen vertoonden. Een dosisaanpassing van buprenorfine hoeft niet noodzakelijk te zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka toegediend.
Buprenorfine/naloxon/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Buprenorfine/naloxon/Tenofoviridisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

¹ De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

Onderzoek naar gebruik met andere geneesmiddelen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Bij vrouwen die Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka ontvangen, moet zwangerschap worden voorkomen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voor de start van de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka een zwangerschapstest ondergaan.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

Efavirenz

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

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

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

Emtricitabine en tenofovirdisoproxil

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

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

Borstvoeding

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

Gewoonlijk is het raadzaam dat met HIV geïnfecteerde vrouwen hun baby geen borstvoeding geven, om het overdragen van HIV op de baby te voorkomen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

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

De toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz doen stijgen, waardoor de frequentie van bijwerkingen kan toenemen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring met Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en de individuele componenten van Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij antiretrovirale combinatietherapie worden in tabel 2 hieronder vermeld volgens lichaamssysteem/orgaanklasse, frequentie en de component(en) van Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil waaraan de bijwerkingen worden toegeschreven. Binnen

iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil

Tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil en gemeld zijn tijdens onderzoek AI266073 (gedurende 48 weken; n=203), die niet in verband worden gebracht met een van de individuele componenten van Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, zijn onder meer:

Vaak:

- anorexie

Soms:

- droge mond
- onsamenhangende spraak
- verhoogde eetlust
- verminderd libido
- myalgie

Tabel 2: Bijwerkingen die gepaard gaan met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, vermeld volgens de component(en) van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil waaraan de bijwerkingen worden toegeschreven

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

Soms	convulsies ³ , amnesie ³ , abnormale gedachten ³ , ataxie ³ , gestoorde coördinatie ³ , agitatie ³ , tremor		
<i>Oogaandoeningen:</i>			
Soms	wazig zien		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:</i>			
Soms	tinnitus, vertigo		
<i>Bloedvataandoeningen:</i>			
Soms	blozen (flushing)		
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>			
Zeer vaak		diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak	diarree, braken, abdominale pijn, misselijkheid	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie	abdominale pijn, opgezetten buik, flatulentie
Soms	pancreatitis		pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>			
Vaak	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), verhoogd gamma- glutamyltransferase (GGT)	verhoogd serum-ASAT en/of verhoogd serum- ALAT, hyperbilirubinemie	verhoogde transaminasen
Soms	acute hepatitis		
Zelden	leverfalen ^{3,4}		hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>			
Zeer vaak	huiduitslag (matig-ernstig tot ernstig, 11,6%, alle graden, 18%) ³		huiduitslag
Vaak	jeuk	vesiculobulair uitslag, pustuleus uitslag, maculopapuleus uitslag, huiduitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) ¹	
Soms	Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme ³ , ernstige huiduitslag (< 1%)	angio-oedeem ⁴	
Zelden	foto-allergische dermatitis		angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:</i>			
Zeer vaak		verhoogd creatinekinase	
Soms			rabdomyolyse ² , spierzwakte ²
Zelden			osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{2,4} , myopathie ²
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>			
Soms			verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi

Zelden			nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) ⁴ , nefrogene diabetes insipidus
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</i>			
Soms	gynaecomastie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>			
Zeer vaak			asthenie
Vaak	vermoeidheid	pijn, asthenie	

¹ Bij toediening van emtricitabine aan pediatrie patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op.

² Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt van uitgegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofoviridisoproxil.

³ Zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor meer informatie.

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Huiduitslag

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

Psychische symptomen

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

Neurologische symptomen

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

Leverfalen bij gebruik van efavirenz

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

Nierfunctiestoornis

Aangezien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8 Samenvatting van het veiligheidsprofiel). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofoviridisoproxil werd gestopt.

Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Interactie met didanosine

Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en didanosine wordt niet aanbevolen aangezien deze resulteert in een stijging van de systemische blootstelling aan didanosine met 40-60%, waardoor het risico op didanosine-gerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt (zie rubriek 4.5). In zeldzame gevallen zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld.

Metabole parameters

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

Immuunreactiveringssyndroom

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

Osteonecrose

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

Pediatrische patiënten

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

Andere speciale patiëntgroepen

Ouderen

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Aangezien tenofoviridisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis die met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka worden behandeld (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie

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

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Efavirenz is een NNRTI van HIV-1. Efavirenz is een niet-competitieve remmer van HIV-1 reverse transcriptase (RT) en remt niet significant humaan immunodeficiëntievirus-2 (HIV-2) RT of cellulaire desoxyribonucleïnezuur (DNA)-polymerasen (α , β , γ en δ). Emtricitabine is een nucleoside-analoog van cytidine. Tenofovirdisoproxil wordt *in vivo* omgezet in tenofovir, een nucleoside-monofosfaat- (nucleotide-) analoog van adenosine-monofosfaat.

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

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

Antivirale werking *in vitro*

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

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

Elektrofysiologie van het hart

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

Resistentie

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

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

In vitro en bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten is resistentie tegen emtricitabine of tenofovir waargenomen door de ontwikkeling van een M184V- of M184I-substitutie in RT bij emtricitabine of een K65R-substitutie in RT bij tenofovir. Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine. De K65R-mutatie kan ook door abacavir of didanosine worden geselecteerd en resulteert in een verminderde gevoeligheid voor deze middelen en voor lamivudine, emtricitabine en tenofovir. Tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 met de mutatie K65R. Zowel de K65R- als de M184V/I-mutatie blijven volledig gevoelig voor efavirenz. Bovendien is een K70E-substitutie in HIV-1 RT door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, lamivudine en tenofovir leidt.

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

In vivo resistentie (nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten)

Tijdens een 144 weken durend, open-label, gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) onder nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten, waarbij efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil als afzonderlijke preparaten (of als efavirenz en de vaste combinatie van

emtricitabine en tenofoviridisoproxil van week 96 tot 114) werden toegediend, werd genotypering verricht op HIV-1-isolaten in plasma bij alle patiënten met bevestigde HIV RNA > 400 kopieën/ml in week 144 of bij vroegtijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel (zie de paragraaf over *Klinische ervaring*). In week 144:

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

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

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

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

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

² Thymidine-analoog geassocieerde mutaties waren D67N (n=1) en K70R (n=1).

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een 144 weken durend, open-label, gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) ontvingen met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandeld waren, ofwel eenmaal daags efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil ofwel tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine plus eenmaal daags efavirenz (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil). Patiënten die de behandeling van 144 weken in één van de behandelingsgroepen van het onderzoek GS-01-934 voltooiden, konden ervoor kiezen om verder te gaan in een open-label verlengingsfase van het onderzoek met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil, in te nemen op de lege maag. Er zijn gegevens beschikbaar van 286 patiënten die zijn overgeschakeld op efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil: 160 waren daarvoor met efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil behandeld en 126 hadden daarvoor lamivudine/zidovudine en efavirenz ontvangen. Bij patiënten van beide aanvankelijke behandelingsgroepen die vervolgens in de open-label verlengingsfase van het onderzoek efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil kregen, bleven hoge percentages virussuppressie na het overschakelen op efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil gehandhaafd. Na 96 weken behandeling met efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil bleven de plasma-HIV-1-RNA-concentraties bij 82% van de patiënten < 50 kopieën/ml en bij 85% van de patiënten < 400 kopieën/ml (*intention-to-treat* (ITT)-analyse, ontbreken = falen).

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

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

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

PVR (KM): *Pure virologic response*, berekend volgens de Kaplan-Meier-methode (KM)

M: Ontbrekend

Gemodificeerd LOCF: Post-hoc analyse waarbij patiënten die virologisch faalden of vanwege de bijwerkingen met het gebruik stopten, als falen werden beschouwd; voor andere uitvallers werd de LOCF-methode (*last observation carried forward*) toegepast

Bij afzonderlijke analyse van de twee groepen (strata) waren de responspercentages in de groep met eerdere behandeling met proteaseremmer numeriek lager dan bij patiënten die op efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil waren overgestapt [92,4% versus 94,0% voor de PVR (sensitiviteitsanalyse) voor respectievelijk efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil- en SBR-patiënten (*SBR, stayed on their baseline regimen*); een verschil (95%-BI) van -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. In de groep met eerdere behandeling met NNRTI waren de responspercentages 98,9% versus 97,4% voor respectievelijk efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil- en SBR-patiënten; een verschil (95%-BI) van 1,4% (-4,0%, 6,9%).

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

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

Eerdere efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil-componenten (N=299)	Eerdere behandeling op basis van NNRTI (N=104)	Eerdere behandeling op basis van proteaseremmer (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

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

Patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV

Bepaalde klinische ervaring bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV duidt erop dat behandeling met emtricitabine of tenofoviridisoproxil in antiretrovirale combinatietherapie voor het onder controle brengen van HIV-infectie ook resulteert in een reductie in HBV-DNA (respectievelijk 3 log₁₀-reductie of 4 tot 5 log₁₀-reductie) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

tabel 6).

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

Parameters	Efavirenz (n=45)			Emtricitabine (n=45)			Tenofoviridisoproxil (n=45)		
	Test	Referentie	GMR (%) (90%- BI)	Test	Referentie	GMR (%) (90%- BI)	Test	Referentie	GMR (%) (90%- BI)
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng•u/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng•u/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} (u)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

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

Referentie: een enkele dosis van een tablet met 600 mg efavirenz, een capsule met 200 mg emtricitabine en een tablet met 245 mg tenofoviridisoproxil, ingenomen in nuchtere toestand.

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

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

Absorptie

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

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

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

Invloed van voedsel

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

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

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

Distributie

Efavirenz bindt zich sterk (> 99%) aan humane plasma-eiwitten, hoofdzakelijk albumine.

In-vitro-binding van emtricitabine aan humane plasma-eiwitten is < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van emtricitabine ongeveer 1,4 l/kg. Na orale toediening wordt emtricitabine uitgebreid verdeeld over het gehele lichaam. De gemiddelde verhouding van plasma- tot bloedconcentratie was ongeveer 1,0 en de gemiddelde verhouding van sperma- tot plasmaconcentratie was ongeveer 4,0.

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

Biotransformatie

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

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

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

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

Eliminatie

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

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

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leeftijd

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

Geslacht

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

Etniciteit

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

Pediatrische patiënten

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

Nierfunctiestoornis

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

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

De gemiddelde (%CV) blootstelling aan emtricitabine nam toe van 12 µg•u/ml (25%) bij personen met een normale nierfunctie tot 20 µg•u/ml (6%), 25 µg•u/ml (23%) en 34 µg•u/ml (6%) bij patiënten met respectievelijk een lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

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

Bij patiënten met nierfalen (*end-stage renal disease, ESRD*) die hemodialyse nodig hebben, namen tussen twee dialyses de concentraties bij emtricitabine gedurende 72 uur aanzienlijk toe tot 53 µg•u/ml (19%), en bij tenofovir gedurende 48 uur tot 42,857 ng•u/ml (29%).

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

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

Leverfunctiestoornis

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Efavirenz

Niet-klinische gegevens over efavirenz duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering werd biliaire hyperplasie waargenomen bij cynomolgusapen die gedurende 1 jaar of langer efavirenz kregen toegediend in een dosis die resulteerde in gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 2 maal hoger waren dan die bij mensen die de aanbevolen dosering kregen. Na stopzetting van de toediening werd regressie van biliaire hyperplasie gezien. Biliaire fibrose is waargenomen bij ratten. Bij sommige apen die gedurende 1 jaar of langer efavirenz kregen

toegediend in doses die leidden tot plasma-AUC-waarden die 4 tot 13 maal hoger waren dan die bij mensen die de aanbevolen dosering kregen, zijn niet-aanhoudende convulsies waargenomen.

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

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

Emtricitabine

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

Tenofovirdisoproxil

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

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

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

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

Combinatie van emtricitabine en tenofovirdisoproxil

In onderzoek naar genotoxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende één maand of korter met de combinatie van deze twee componenten bleek er in vergelijking tot onderzoek met de

afzonderlijke componenten geen exacerbatie van toxicologische effecten op te treden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumlaurylsulfaat
Natriumcroscarmellose
Rood ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat
Natriumstearylumaraat

Filmcoating

Poly(vinylalcohol)
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Rood ijzeroxide (E172)
Ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening is 2 maanden indien bewaard in de originele verpakking bij een temperatuur niet boven 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met een kindveilige niet te vervalsen polypropyleen sluiting met een geïntegreerd silicagel droogmiddel.
Verpakkingsgrootten: 30 filmomhulde tabletten (1x30) en 90 filmomhulde tabletten (3x30).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/17/1263/001 30 filmomhulde tabletten

EU/1/17/1263/002 90 (3x30) filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 februari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Duitsland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening is 2 maanden, indien niet bewaard boven 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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

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

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

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

EU/1/17/1263/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1263/002 90 (3x30) filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN VERMELD WORDEN

LABEL VOOR EEN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening is 2 maanden, indien niet bewaard boven 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka 600 mg/200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (efavirenzum/emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

- Efavirenz is een niet-nucleoside reverse transcriptase-remmer (NNRTI)
- Emtricitabine is een nucleoside reverse transcriptase-remmer (NRTI)
- Tenofovir is een nucleotide reverse transcriptase-remmer (NtRTI)

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een ernstige leveraandoening.**
- **U heeft een hartaandoening, zoals een abnormaal elektrisch signaal dat verlenging van het QT-interval heet, waardoor u een verhoogd risico op ernstige hartritme problemen**

(torsade de pointes) heeft.

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

→ **Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, vertel dit dan aan uw arts onmiddellijk.** Het gebruik van deze geneesmiddelen samen met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka kan ernstige of levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken of ervoor zorgen dat deze geneesmiddelen minder goed werken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- **U kunt nog steeds HIV doorgeven** als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen. Met dit geneesmiddel kan een HIV-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met HIV-infectie.
- U mag Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka enkel gebruiken onder toezicht van uw arts.
- **Vertel het uw arts:**
 - **als u andere geneesmiddelen gebruikt** die efavirenz, emtricitabine, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamide, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka dient niet samen met een van deze geneesmiddelen te worden ingenomen.

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka kan uw nieren aantasten. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan uw arts bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren. Uw arts kan ook tijdens de behandeling bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

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

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

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

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

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

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

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

Botklachten (die soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- **Geef Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.** Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet onderzocht

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

U mag Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka niet samen met bepaalde andere geneesmiddelen gebruiken. Deze geneesmiddelen staan vermeld aan het begin van rubriek 2, onder *Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?* Bij deze middelen horen ook een aantal veel gebruikte

geneesmiddelen en sommige kruidengeneesmiddelen (waaronder sint-janskruid) die ernstige wisselwerkingen kunnen veroorzaken.

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

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

Vertel het uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw nieren kunnen beschadigen. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

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

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

- **Geneesmiddelen die didanosine bevatten (voor HIV-infectie):** Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. In zeldzame gevallen is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), met soms overlijden als gevolg, wanneer geneesmiddelen met tenofovirdisoproxil en didanosine samen werden gebruikt. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u behandeld zult worden met geneesmiddelen die tenofovir en didanosine bevatten.
- **Andere geneesmiddelen die bij HIV-infectie worden gebruikt:** De volgende proteaseremmers: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, of met ritonavir versterkt atazanavir of saquinavir. Uw arts kan overwegen om u een ander geneesmiddel voor te schrijven of om de dosis van de proteaseremmers aan te passen. Vertel het uw arts ook als u maraviroc gebruikt.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van infectie met het hepatitis C-virus:** boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor het verlagen van bloedvetten (ook wel statinen genoemd):** Atorvastatine, pravastatine, simvastatine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka kan de hoeveelheid statinen in uw bloed verlagen. Uw arts zal uw cholesterolwaarden controleren en zal zo nodig overwegen om de dosis van uw statine aan te passen.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van toevallen/stuipen (anticonvulsiva):** Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka kan de hoeveelheid anticonvulsivum in uw bloed verlagen. Carbamazepine kan de hoeveelheid efavirenz, een van de werkzame stoffen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka, in uw bloed verlagen. Het kan nodig zijn dat uw arts overweegt om u een ander anticonvulsivum voor te schrijven.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties, inclusief tuberculose en AIDS-gerelateerd mycobacterium avium complex:** Claritromycine,

rifabutine, rifampicine. Het kan nodig zijn dat uw arts overweegt om uw dosis aan te passen of u een ander antibioticum voor te schrijven. Bovendien kan uw arts overwegen om u een extra dosis efavirenz voor te schrijven voor de behandeling van uw HIV-infectie.

- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (antimycotica):** Itraconazol of posaconazol. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka kan de hoeveelheid itraconazol of posaconazol in uw bloed verlagen. Het kan nodig zijn dat uw arts overweegt om u een ander antimycoticum voor te schrijven.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van malaria:** Atovaquon/proguanil of artemether/lumefantrine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka kan mogelijk de hoeveelheid atovaquon/proguanil of artemether/lumefantrine in uw bloed verlagen.
- **Hormonaal voorbehoedsmiddel, zoals een anticonceptiepil (pil voor geboortebeperking), een injecteerbaar anticonceptiemiddel (bv. Depo-Provera) of een implanteerbaar anticonceptiemiddel (bv. Implanon):** U moet ook een betrouwbare vorm van barrière-anticonceptie gebruiken (zie *Zwangerschap en borstvoeding*). Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka kan er waarschijnlijk toe leiden dat hormonale anticonceptiemiddelen minder werkzaam zijn. Zwangerschappen zijn opgetreden bij vrouwen die efavirenz, een werkzame stof van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka, gebruikten terwijl ze een implanteerbaar anticonceptiemiddel gebruikten, hoewel niet is vastgesteld dat de therapie met efavirenz ertoe leidde dat het anticonceptiemiddel faalde.
- **Sertraline**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van depressie, omdat uw arts mogelijk uw dosis sertraline moet aanpassen.
- **Bupropion**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van depressie of om u te helpen bij het stoppen met roken, omdat uw arts mogelijk uw dosis bupropion moet aanpassen.
- **Diltiazem of vergelijkbare geneesmiddelen (calciumantagonisten genoemd):** Als u begint met het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka moet uw arts mogelijk de dosis van uw calciumantagonist aanpassen.
- **Geneesmiddelen die worden gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten (ook immunosuppressiva genoemd),** zoals ciclosporine, sirolimus of tacrolimus. Wanneer u begint of stopt met het nemen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka zal uw arts de plasmaconcentraties van het immunosuppressivum nauwgezet controleren en mogelijk de dosis daarvan moeten aanpassen.
- **Warfarine of acenocoumarol** (geneesmiddelen die worden gebruikt om de bloedstolling te verminderen): Uw arts moet mogelijk de dosis warfarine of acenocoumarol aanpassen.
- **Ginkgo biloba-extracten** (een kruidengeneesmiddel).

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Als u zwanger zou kunnen worden terwijl u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka gebruikt, moet u naast andere anticonceptiemethoden zoals orale (de pil) of andere hormonale anticonceptiva (bijvoorbeeld implantaten, injectie) ook een betrouwbare barrièremethode (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken. Efavirenz, een van de werkzame stoffen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka, kan nog een tijd na het stoppen van de behandeling in uw bloed aanwezig blijven. Daarom moet u gedurende 12 weken na het stoppen met het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka blijven doorgaan met het toepassen van anticonceptie maatregelen zoals hierboven is beschreven.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u zwanger bent of zwanger wilt worden. Als u zwanger bent, mag u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka alleen gebruiken als u en uw arts

overtuigd zijn van de noodzaak hiervan.

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

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

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

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka.

Zowel HIV als de bestanddelen van dit geneesmiddel kunnen in de moedermelk worden doorgegeven en dit kan ernstige gevolgen voor uw baby hebben.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka kan duizeligheid, concentratiestoornissen en slaperigheid veroorzaken. Als u daar last van heeft, bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

De aanbevolen dosering is:

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

Dit geneesmiddel moet elke dag worden ingenomen.

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt ?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

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

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

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

Als u bijna door uw voorraad Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Krka heen bent, vul deze dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor een korte periode. Het kan dan moeilijker worden het virus te behandelen.

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

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

Mogelijke ernstige bijwerkingen: vertel het onmiddellijk aan uw arts

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

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

Andere mogelijke, ernstige bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

Meest voorkomende bijwerkingen

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

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

- zich zwak voelen

Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:

- een daling van de hoeveelheid fosfaat in het bloed
- een verhoogde hoeveelheid creatinekinase in het bloed, die kan leiden tot spierpijn en spierzwakte

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (deze kunnen bij hoogstens 1 op de 10 patiënten optreden):

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

Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:

- een verlaagd aantal witte bloedlichaampjes (hierdoor kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- problemen met lever en alvleesklier
- een verhoogd gehalte vetzuren (triglyceriden), verhoging van de galkleurstof (bilirubine) in het bloed of een verhoogde bloedsuikerspiegel

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

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

Onderzoeken kunnen ook het volgende aantonen:

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

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

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

- huiduitslag met jeuk veroorzaakt door een reactie op zonlicht

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren beneden 30°C.

Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Houdbaarheid na eerste opening is 2 maanden, indien niet bewaard boven 25°C.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen zijn efavirenz, emtricitabine en tenofoviridisoproxil. Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofoviridisoproxil (als succinaat).
- De andere bestanddelen zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumlaurylsulfaat, croscarmellose natrium, rood ijzeroxide (E172), magnesiumstearaat, natriumstearyl fumarate.
Filmcoating: poly(vinylalcohol), macrogol 3350, titaniumdioxide (E171), talk, ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172). Zie rubriek 2 “Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka bevat natrium”.

Hoe ziet Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka filmomhulde tabletten (tabletten) zijn licht oranje-roze, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met afgeschuinde randen. Afmeting tablet: 20 x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka is verkrijgbaar in flessen van 30 tabletten, met een kindveilige, niet te vervalsen sluiting die gevuld is met een geïntegreerd droogmiddel, dat helpt om uw tabletten tegen vocht te beschermen.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: dozen met 1 fles van 30 filmomhulde tabletten of 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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 Farmacéutica, 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.

Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

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

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)
Tel: +44 (0)203 751 1881

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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