1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 600 mg/200 mg/245 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg efavirenz, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300,6 mg tenofovirdisoproxilsuccinaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, capsulevormige, filmomhulde tablet, aan beide zijden blanco met een afmeting van 11 mm x 22 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 Sandoz (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar die de combinatie van efavirenz, emtricitabine en 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.

<u>Dosering</u>

Volwassenen
De aanbevolen dosering Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz is één tablet, eenmaal daags oraal in te nemen.

Wanneer een patiënt een dosering Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz zo snel mogelijk innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosering Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor de volgende dosering, mag de patiënt de overgeslagen dosering 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosering in te nemen.

Aanbevolen wordt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz op de lege maag in te nemen, omdat de blootstelling aan efavirenz kan toenemen door voedsel, waardoor de frequentie van bijwerkingen kan toenemen (zie rubrieken 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz op de lege maag ongeveer 30% lager zal zijn ten opzichte van de afzonderlijke component tenofovirdisoproxil wanneer die met voedsel wordt ingenomen (zie rubriek 5.2). 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz is geïndiceerd of indien doseringsaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil verkrijgbaar. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Als de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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).

<u>Speciale patiëntgroepen</u>
Ouderen
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

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

Leverinsufficiëntie
De farmacokinetiek van de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil is niet onderzocht bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Patiënten met een milde leverziekte (Child-Pugh-Turcotte (CPT), klasse A) kunnen worden behandeld met de normale aanbevolen dosis Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). De patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen, vooral symptomen van het zenuwstelsel die gerelateerd zijn aan efavirenz (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Als de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 leverinsufficiëntie (CPT, klasse C) (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil of ergotalkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylergonovine). Competitie door efavirenz om cytochroom P450 (CYP) 3A4 kan resulteren in 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 voriconazol. Efavirenz verlaagt de plasmaconcentratie van voriconazol significant, terwijl voriconazol de plasmaconcentratie van efavirenz juist significant verhoogt. Aangezien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz een combinatieproduct met vaste doseringen is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met kruidengeneesmiddelen met St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), vanwege het risico van een lagere plasmaconcentratie en een geringer klinisch effect van efavirenz (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).

Toediening aan patiënten met:
- een familiale voorgeschiedenis van plotseling overlijden of van aangeboren verlenging van het QTc-interval op elektrocardiogrammen, 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 linkerventrikelejectiefractie,
- ernstige verstoringen van de elektrolytenbalans, bijv. hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (proaritmisch). Dit zijn onder andere:
- antiaritmica van klasse IA en III,
- neuroleptica, antidepressiva,
- bepaalde antibiotica, waaronder sommige middelen uit de volgende klassen: macroliden, fluorchinolonen, antimycotica van het imidazool- of triazooltype,
- bepaalde niet-sedatieve antihistaminica (terfenadine, astemizol),
- cisapride,
- flecaïnide,
- bepaalde antimalariamiddelen,
- methadon (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen
Als vaste combinatie dient Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die dezelfde werkzame componenten bevatten: emtricitabine of tenofovirdisoproxil.

Dit geneesmiddel dient niet gelijktijdig toegediend te worden met geneesmiddelen die efavirenz bevatten, tenzij dit nodig is voor doseringsaanpassing, bijvoorbeeld met rifampicine (zie rubriek 4.2). Vanwege overeenkomsten met emtricitabine dient Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz niet gelijktijdig toegediend te worden met andere cytidine-analogen, zoals lamivudine (zie rubriek 4.5). Dit geneesmiddel dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil of met geneesmiddelen die tenofoviralafenamide bevatten.

Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 van 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 Sandoz 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 Sandoz op de lege maag in te nemen, bij voorkeur voor het slapen gaan.

Leverziekte
De farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil zijn bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) en wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige leverinsufficiëntie. Omdat efavirenz hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door het CYP-systeem, is bij toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz aan patiënten met een lichte leverinsufficiëntie 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 leverinsufficiëntie, 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 Sandoz worden afgewogen tegen de potentiële risico’s van een significante levertoxiciteit. Bij deze patiënten moet een onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

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

Leverproblemen
Er zijn ook postmarketingmeldingen gedaan van leverfalen bij patiënten zonder een al bestaande leverziekte of andere identificeerbare risicofactoren (zie rubriek 4.8). Controle van de leverenzymen moet in overweging worden genomen voor alle patiënten onafhankelijk van een al bestaande leverinsufficiëntie 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 de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil zijn niet onderzocht voor de behandeling van chronische HBV-infectie. Emtricitabine en tenofovir afzonderlijk en in combinatie hebben in farmacodynamische studies activiteit getoond tegen HBV (zie rubriek 5.1). Beperkte klinische ervaring duidt erop dat emtricitabine en tenofovirdisoproxil activiteit tegen HBV hebben wanneer deze in een antiretrovirale combinatietherapie voor het onder controle brengen van HIV-infectie worden gebruikt. Stoppen van de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 dit geneesmiddel, moeten gedurende ten minste vier maanden na het stoppen van de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz middels klinische vervolgstudies 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.

<u>QTc-verlenging</u>
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/Tenofovirdisoproxil Sandoz worden overwogen.

<u>Psychische symptomen</u>
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).

<u>Neurologische symptomen</u>
Bij patiënten die in klinische studies 600 mg efavirenz per dag kregen, zijn vaak bijwerkingen gemeld met inbegrip van, maar niet beperkt tot, duizeligheid, slapeloosheid, slaperigheid, concentratiestoornissen

en abnormaal dromen. In klinische studies met emtricitabine en tenofovirdisoproxil werd ook duizeligheid gemeld. In klinische studies 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 studie 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.

Nierinsufficiëntie
Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierinsufficiëntie is een doseringsaanpassing voor emtricitabine en tenofovirdisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Het gebruik van dit geneesmiddel dient te worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Indien gelijktijdig gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Nierfalen, nierinsufficiëntie, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz. De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) wordt ook gecontroleerd na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna elke drie tot zes maanden bij patiënten zonder renale risicofactoren. Bij patiënten met een geschiedenis van renale disfunctie of bij patiënten met het risico van renale disfunctie moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Indien bij patiënten die Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz een combinatieproduct is en het doseringsinterval van de individuele componenten niet kan worden gewijzigd, moet de behandeling met

dit geneesmiddel 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 dit geneesmiddel 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz is geïndiceerd of indien doseringsaanpassing noodzakelijk is, zijn afzonderlijke preparaten met efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil verkrijgbaar.

Effecten op het bot
Botafwijkingen zoals osteomalacie die zich kunnen manifesteren als aanhoudende of verergerende botpijn en die niet vaak kunnen bijdragen aan fracturen, kunnen in verband worden gebracht met door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale niertubulopathie (zie rubriek 4.8).
Tenofovirdisoproxil kan een vermindering van de botmineraaldeskundigheid (BMD) veroorzaken.

In een 144 weken durend gecontroleerde klinische studie waarbij tenofovirdisoproxil 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 BMD 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 tenofovirdisoproxil werd behandeld. Afname van de botmineraaldichtheid van de heup was in deze groep tot week 96 significant groter. Er was echter geen verhoogd risico van fracturen of een aanwijzing voor klinisch relevante botafwijkingen gedurende 144 weken in deze studie.

In andere studies (prospectieve en cross-sectionele) werden de meest uitgesproken afnames in BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandeling op basis van een versterkte proteaseremmer.

Gezien de botafwijkingen die verband houden met tenofovirdisoproxil en de beperkingen van langetermijngegevens over de impact van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, moeten alternatieve behandelingsregimes worden overwogen voor patiënten met osteoporose die een hoog risico lopen op breuken.
Als botafwijkingen worden vermoed of ontdekt, moet passend overleg worden ingewonnen.

Huidreacties
Milde tot matig-ernstige huiduitslag is gemeld bij gebruik van de individuele componenten van de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil. De met de efavirenz-component geassocieerde huiduitslag verdwijnt gewoonlijk bij voortzetting van de therapie. Geschikte antihistaminica en/of corticosteroïden kunnen de verdraagbaarheid verbeteren en het verdwijnen van uitslag kan versnellen. 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-Johnsonsyndroom 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor patiënten die een levensbedreigende huidreactie (bv. Stevens-Johnsonsyndroom) 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.

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (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 paar weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle ontstekingssymptomen 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 variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

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

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

Ouderen
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op lever- of nierinsufficiëntie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn

bij de behandeling van oudere patiënten met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz (zie rubriek 4.2).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz bevat natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil bevat, kunnen interacties die met elk van deze middelen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van dit geneesmiddel optreden. Studies naar interacties met deze middelen zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Als vaste combinatie dient Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die de componenten emtricitabine of tenofovirdisoproxil bevatten. Dit geneesmiddel 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 dit geneesmiddel niet gelijktijdig toegediend te worden met andere cytidine-analogen, zoals lamivudine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil of met geneesmiddelen die tenofoviralafenamide 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 St. Janskruid) die deze enzymen induceren, kunnen de plasmaconcentraties van efavirenz verlagen. Gelijktijdig gebruik van St. Janskruid is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van *Ginkgo biloba*-extracten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van efavirenz met metamizol, dat een inductor is van metaboliserende enzymen, waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een verlaging van de plasmaconcentraties van efavirenz veroorzaken met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en efavirenz gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelconcentraties moeten waar nodig worden gecontroleerd.

In vitro en klinische farmacokinetische interactiestudies heeft aangetoond dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties van emtricitabine en tenofovirdisoproxil 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 valspositieve 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz een combinatieproduct met vaste doseringen is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd; daarom mogen voriconazol en dit geneesmiddel niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.3 en tabel 1).

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

QT-verlengende geneesmiddelen: Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz. Daarom wordt gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en dit geneesmiddel niet aanbevolen (zie tabel 1).

Praziquantel: Gelijktijdig gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz met praziquantel wordt niet aanbevolen vanwege significante afname van plasmaconcentraties van praziquantel, waarbij het risico bestaat op falen van de behandeling vanwege toegenomen levermetabolisme door efavirenz. Als de combinatie noodzakelijk is, kan een verhoogde dosis praziquantel worden overwogen.

Didanosine: Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 1).

Sofosbuvir/velpatasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 dit geneesmiddel 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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
ANTI-INFECTIVA		
Antivirale middelen tegen HIV		
Proteaseremmers		
Atazanavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (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 tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken.	Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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)	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
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% (inductie van CYP3A4)	De combinatie van Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz met eenmaal daags darunavir/ritonavir 800/100 mg kan leiden tot een suboptimale C_{min} van darunavir. Als Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz in combinatie met

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Darunavir/ritonavir/Tenofovir-disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245mg q.d.) *lager dan de aanbevolen dosis	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz. 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/ 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 klinische significantie farmacokinetische interactie.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en fosamprenavir/ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing. Zie de rij van ritonavir hieronder.
Fosamprenavir/ritonavir/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Fosamprenavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

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

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Lopinavir/ritonavir zachte capsules of orale oplossing/Efavirenz	Aanzienlijke daling van de blootstelling aan lopinavir, waardoor een dosisaanpassing van lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt. Bij toepassing in combinatie met efavirenz en twee NRTI's gaf tweemaal daags 533/133 mg lopinavir/ritonavir (zachte capsules) een ongeveer gelijke plasmaconcentratie van lopinavir als tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir (zachte capsules) zonder efavirenz (gegevens uit eerdere studies).	
Lopinavir/ritonavir tabletten/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Concentraties lopinavir: ↓ 30-40% Concentraties lopinavir: vergelijkbaar met lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags zonder efavirenz. Een dosisaanpassing van lopinavir/ritonavir is noodzakelijk wanneer deze samen met efavirenz worden gegeven. Zie de paragraaf over ritonavir hieronder voor gelijktijdige toediening van efavirenz met lage doses ritonavir in combinatie met een proteaseremmer.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	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 ochends: ↑ 42% (↑ 9 tot ↑ 86) C_{min} 's avonds: ↑ 24% (↑ 3 tot ↑ 50) 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) 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	Gelijktijdige toediening van ritonavir in doses van 600 mg en Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz wordt niet aanbevolen. Bij gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz met lage doses ritonavir moet de mogelijkheid van een hogere incidentie van efavirenzgerelateerde bijwerkingen in aanmerking worden genomen, vanwege een mogelijke farmacodynamische interactie.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
	opgetreden). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de verdraagbaarheid van efavirenz met lage doses ritonavir (100 mg, een- of tweemaal daags).	
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 de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/ tenofovirdisoproxil. Gelijktijdige toediening van saquinavir/ritonavir en Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz wordt niet aanbevolen. Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz in combinatie met saquinavir als enige proteaseremmer wordt niet aanbevolen.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir-disoproxil	Er waren geen klinisch significante farmacokinetische interacties bij gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en met ritonavir versterkt saquinavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
CCR5 antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 tot ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 tot ↓ 62) Geen efavirenzconcentraties gemeten; er wordt geen effect verwacht.	Zie de Samenvatting van de productkenmerken voor het geneesmiddel dat maraviroc bevat.
Maraviroc/Tenofovirdisoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Geen tenofovirconcentraties gemeten; er wordt geen effect verwacht.	
Maraviroc/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Integrase strand transfer inhibitor		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg enkelvoudige dosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (inductie van UGT1A1)	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en raltegravir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
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.	
NRTIs en NNRTIs		
NRTIs/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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz, dient Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz niet gelijktijdig toegediend te worden met lamivudine (zie rubriek 4.4).
NNRTIs/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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en een ander NNRTI niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Didanosine/Tenofovirdisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en didanosine wordt niet aanbevolen. Door stijging van de systemische blootstelling aan didanosine kunnen didanosinegerelateerde bijwerkingen toenemen. Zelden 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.
Didanosine/Efavirenz	Interactie niet onderzocht.	
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Antivirale middelen tegen hepatitis C		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 45% (inductie van CYP3A4 of P-gp - effect op elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% Cmax: ↓ 87% (inductie van CYP3A4 of P-gp - effect op grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔	Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil 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.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	Verwacht: Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz, een bestanddeel van de vaste dosiscombinatie efavirenz/ emtricitabine/tenofovirdisoproxil, kan de plasmaconcentraties van glecaprevir en pibrentasvir significant verlagen, wat leidt tot een verminderd therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir met efavirenz/emtricitabine/ tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen. Raadpleeg de voorschrijfinformatie voor glecaprevir/pibrentasvir voor meer informatie.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling van tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg q.d./ 100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: 38% (↑ 14 tot ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)	Gelijktijdige toediening van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/ tenofovirdisoproxil en sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir en voxilaprevir. Gelijktijdige toediening van Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir/velpatasvir. Verwacht: Voxilaprevir: ↓	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10) GS-3310071: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en sofosbuvir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Antibiotica		
Claritromycine/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Claritromycine: AUC: ↓ 39% (↓ 30 tot ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 tot ↓ 35) Claritromycine 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 claritromycineplasma-concentraties is niet bekend. Alternatieven voor claritromycine (bv. azitromycine) kunnen worden overwogen. Andere macrolideantibiotica, zoals erytromycine, werden niet onderzocht in combinatie met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/ tenofovirdisoproxil Sandoz.
Claritromycine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Claritromycine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Antimycobacteriële middelen		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz wordt gegeven. Het klinische effect van deze dosisaanpassing is niet afdoende onderzocht. Bij aanpassing van de dosis moeten de individuele verdraagbaarheid en virologische respons in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.2).
Rifabutine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Rifabutine/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 efavirenzdosis 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz.
Rifampicine/Tenofovir-disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Antimycotica		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz dient te worden vermeden, tenzij het voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico.
Posaconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Posaconazol/Tenofovir-disoproxil	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 oxidatieve metabolisme) Gelijktijdige toediening van standaard doses efavirenz en voriconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).	Aangezien Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz een combinatieproduct met vaste doses is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd; daarom mogen voriconazol en Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz niet gelijktijdig worden toegediend.
Voriconazol/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Voriconazol/Tenofovir-disoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Antimalariamiddelen		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
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}: ↔ (CYP3A4-inductie)	Omdat verlaagde concentraties artemether, dihydroartemisinine of lumefantrine kunnen leiden tot een vermindering van de werkzaamheid tegen malaria, is voorzichtigheid geboden wanneer Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en artemether/lumefantrine-tabletten gelijktijdig worden toegediend.
Artemether/Lumefantrine/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Artemether/Lumefantrine/ Tenofovirdisoproxil	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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz dient te worden vermeden.
Atovaquon en proguanilhydrochloride/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Atovaquon en proguanilhydrochloride/ Tenofovirdisoproxil	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)	Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz met carbamazepine. Een ander anticonvulsivum moet worden overwogen. De plasmaconcentratie van carbamazepine moet periodiek worden gecontroleerd.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
	Gelijktijdige toediening van hogere doses van óf efavirenz óf carbamazepine is niet onderzocht.	
Carbamazepine/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Carbamazepine/ Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Fenytoïne, Fenobarbital en andere anticonvulsiva die substraten van CYP-isozymen zijn	Interactie met efavirenz, emtricitabine 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.	Wanneer Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz toegediend.
ANTIDEPRESSIVA		
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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, wordt met fluoxetine evenmin belangrijke interactie verwacht.	Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en fluoxetine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Fluoxetine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Fluoxetine/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Norepinefrine- en dopamineheropnameremmer		
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/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN		
Calciumantagonisten		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
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-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 to ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 to ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 to ↓ 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz toegediend, moeten plaatsvinden op geleide van de klinische respons (zie de Samenvatting van de productkenmerken voor diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Diltiazem/Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine en Nicardipine	Interactie met efavirenz, emtricitabine of tenofovirdisoproxil 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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz toegediend, moeten plaatsvinden op geleide van de klinische respons (zie de Samenvatting van de productkenmerken voor de calciumantagonist).
LIPIDENVERLAGENDE GENEESMIDDELEN		
HMG-Co-A-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) 4-hydroxy-atorvastatine: AUC: ↓ 4% (↓ 0 tot ↓ 31)	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van atorvastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
	C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 tot ↓ 51) Totaal actieve HMG-Co-A-reductaseremmers: AUC: ↓ 34% (↓ 21 tot ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 tot ↓ 26)	atorvastatine).
Atorvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Atorvastatine/ Tenofovirdisoproxil	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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor pravastatine).
Pravastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Pravastatine/ Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	
Simvastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatine: AUC: ↓ 69% (↓ 62 tot ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 tot ↓ 79) Simvastatinezuur: AUC: ↓ 58% (↓ 39 tot ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 tot ↓ 58) Totaal actieve HMG-Co-A-reductaseremmers: AUC: ↓ 60% (↓ 52 tot ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 tot ↓ 78) (inductie van CYP3A4) Gelijktijdige toediening van efavirenz met atorvastatine, pravastatine of simvastatine had geen invloed op de AUC- en C_{max}-waarden van efavirenz.	De cholesterolspiegels moeten periodiek worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen van simvastatine kunnen noodzakelijk zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz toegediend (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor simvastatine).
Simvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Simvastatine/ Tenofovirdisoproxil	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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz en rosuvastatine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Rosuvastatine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Rosuvastatine/ Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
HORMONALE ANTICONCEPTIVA		
Oraal: Ethinyloestradiol+ Norgestimaat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Ethinyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 tot ↓ 25) Norelgestromine (werkzame metaboliet): AUC: ↓ 64% (↓ 62 tot ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 tot ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 tot ↓ 85) Levonorgestrel (werkzame metaboliet): AUC: ↓ 83% (↓ 79 tot ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 tot ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 tot ↓ 90) (inductie van metabolisme) Efavirenz: geen klinisch significante interactie. De klinische betekenis van deze effecten is niet bekend.	Naast hormonale anticonceptiva moet een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).
Ethinyloestradiol/ Tenofovirdisoproxil (-/245mg q.d.)	Ethinyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimaat/ Ethinyloestradiol/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Injectie: Depomedroxyprogesteron/ acetaat (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM enkelvoudige dosis DMPA)	In een 3 maanden durende studie 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 de tweede studie meer varieerden. In beide studies bleven de plasmaconcentraties van progesteron bij patiënten die efavirenz en DMPA kregen laag, wat	Aangezien er beperkte informatie beschikbaar is, moet naast hormonale anticonceptiva een betrouwbare barrièremethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
	overeenstemt met een onderdrukking van de ovulatie.	
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/ Tenofovirdisoproxil Sandoz 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.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovirdisoproxil: 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 studie bij HIV-geïnfecteerde gebruikers van intraveneuze drugs leidde gelijktijdige toediening van efavirenz en methadon tot een	Gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz moet worden vermeden wegens het risico van QTc-verlenging (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde procentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
	verlaagde plasmaconcentratie van methadon en tekenen van opiaatontwenning. Ter verlichting van de ontwenningsverschijnselen werd de methadondosis met gemiddeld 22% verhoogd.	
Methadon/ Tenofovirdisoproxil (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 ontwenningsverschijnselen vertoonden. Een dosisaanpassing van buprenorfine hoeft niet noodzakelijk te zijn wanneer gelijktijdig met Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil Sandoz toegediend.
Buprenorfine/naloxon/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Buprenorfine/naloxon/ Tenofovirdisoproxil	Interactie niet onderzocht.	

[1] De meest voorkomende circulerende metaboliet van sofosbuvir.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

Anticonceptie voor mannen en vrouwen
Er moet tijdens de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 Sandoz adequate anticonceptiemaatregelen toe te passen.

Zwangerschap
Efavirenz: Er zijn zeven retrospectieve meldingen van bevindingen die passen bij een neuraalbuisdefect, waaronder meningomyelokèle, alle bij moeders die in het eerste trimester waren blootgesteld aan behandelingen op basis van efavirenz (uitgesloten werden vaste dosiscombinatietabletten met efavirenz). Twee additionele gevallen (1 prospectief en 1 retrospectief) waaronder voorvallen die passen bij een neuraalbuisdefect, zijn gemeld met de vaste dosiscombinatietablet 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 neuraalbuisdefecten optreden in de eerste 4 weken van de foetale ontwikkeling (wanneer neuraalbuizen zich sluiten), is dit potentiële risico relevant voor vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap aan efavirenz 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 efavirenzbevattende behandelingen en die tot 766 levende geboorten leidden. Bij één kind werd een neuraalbuisdefect gemeld, en de frequentie en het patroon van de andere aangeboren afwijkingen waren vergelijkbaar met die bij kinderen die waren blootgesteld aan behandelingen zonder efavirenz, en met die in de HIV-negatieve controlegroep. De incidentie van neuraalbuisdefecten in de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1.000 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 dierstudies met emtricitabine en tenofovirdisoproxil duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Derhalve mag Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz bij mensen. De resultaten van dierstudies duiden niet op schadelijke effecten van efavirenz, emtricitabine of tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

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

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

Ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom 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 nierinsufficiëntie, nierfalen en soms voorkomende gevallen van proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen (die zelden bijdragen aan het ontstaan van fracturen), gemeld. Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen voor patiënten die Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz krijgen (zie rubriek 4.4).

Stoppen van de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz met voedsel kan de blootstelling aan efavirenz vergroten, waardoor de frequentie van bijwerkingen kan toenemen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Tabel van bijwerkingen
De bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingervaring met de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil en de individuele componenten bij antiretrovirale combinatietherapie worden in tabel 2 hieronder vermeld volgens lichaamssysteem/orgaanklasse, frequentie en de component(en) van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil waaraan de bijwerkingen worden toegeschreven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt

gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100) of zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil: Tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil en gemeld zijn tijdens studies AI266073 (gedurende 48 weken; n=203), die niet in verband worden gebracht met een van de individuele componenten van de vaste dosiscombinatie efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil, zijn onder meer:

Vaak: - anorexie
Soms: - droge mond
- onsamenhangende spraak
- verhoogde eetlust
- verminderd libido
- myalgie

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

	Efavirenz	**Emtricitabine**	**Tenofovirdisoproxil**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:			
Vaak		neutropenie	
Soms		anemie[1]	
Immuunsysteemaandoeningen:			
Vaak		allergische reactie	
Soms	overgevoeligheid		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:			
Zeer vaak			hypofosfatemie[2]
Vaak	hypertriglyceridemie[3]	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms	hypercholesterolemie[3]		hypokaliëmie[2]
Zelden			lactaatacidose
Psychische stoornissen:			
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] , katatonie3		

	Efavirenz	**Emtricitabine**	**Tenofovirdisoproxil**
Zelden	ten uitvoer gebrachte suïcide[3,4], waanrvoorstellingen[3,4], neurose[3,4,]		
Zenuwstelselaandoeningen:			
Zeer vaak		hoofdpijn	duizeligheid
Vaak	cerebellaire coördinatie/ en evenwichts-stoornissen[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		
Oogaandoeningen:			
Soms	wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:			
Soms	tinnitus, vertigo		
Bloedvataandoeningen:			
Soms	blozen (flushing)		
Maagdarmstelselaandoeningen:			
Zeer vaak		diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak	diarree, braken, abdominale pijn, misselijkheid	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie	abdominale pijn, opgezette buik, flatulentie
Soms	pancreatitis		pancreatitis
Lever- en galaandoeningen:			
Vaak	verhoogd aspartaatamino-transferase (ASAT), verhoogd alanineamino-transferase (ALAT), verhoogd gammaglutamyl-transferase (GGT)	verhoogd serum-ASAT en/of verhoogd serum-ALAT, hyperbilirubinemie	verhoogde transaminasen

	Efavirenz	**Emtricitabine**	**Tenofovirdisoproxil**
Soms	acute hepatitis		
Zelden	leverfalen[3,4]		hepatische steatose, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen:			
Zeer vaak	huiduitslag (matig-ernstig tot ernstig, 11,6%, alle graden, 18%)[3]		huiduitslag
Vaak	jeuk	vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, huiduitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie)[1]	
Soms	Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme[3], ernstige huiduitslag (<1%)	angio-oedeem[4]	
Zelden	foto-allergische dermatitis		angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:			
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]
Nier- en urinewegaandoeningen:			
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
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:			
Soms	gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:			

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovirdisoproxil
Zeer vaak			asthenie
Vaak	vermoeidheid	pijn, asthenie	

[1] Bij toediening van emtricitabine aan pediatrische patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op.
[2] Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil
[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 tenofovirdisoproxil. De frequentiecategorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd behandeld met efavirenz in klinische studie (n=3.969) of blootgesteld aan emtricitabine in gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies (n=1.563) of blootgesteld aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies en het uitgebreide toegangsprogramma (n=7.319).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Huiduitslag: In klinische studies met efavirenz ging het gewoonlijk om milde tot matig-ernstige maculopapulaire huiduitslag die optrad in de eerste twee weken na het starten van de therapie met efavirenz. Bij de meeste patiënten verdween de uitslag bij voortzetting van de behandeling met efavirenz binnen een maand. Patiënten die de behandeling met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz wegens uitslag onderbreken, kunnen die later hervatten. Bij hervatting van de therapie met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz. Bij gecontroleerde klinische studies 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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.

Nierinsufficiëntie: Aangezien Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Samenvatting van het veiligheidsprofiel). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierinsufficiëntie (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 tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

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 met CART wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen 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 variabeler 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).

Lactaatacidose: Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals ernstige leverinsufficiëntie (CPT-klasse C) (zie rubriek 4.3, of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze lactaatacidose induceren, hebben een verhoogd risico op het krijgen van ernstige lactaatacidose tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil, waaronder met fatale afloop.

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

Andere speciale patiëntgroepen
Ouderen: Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde lever- of nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie: Aangezien tenofovirdisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie die met Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie: Tijdens studie 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 tenofovirdisoproxil 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 klinische studies 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Bij een overdosering 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 overdosering 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 nucleosidemonofosfaat-(nucleotide-)analoog van adenosine-monofosfaat.

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

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

Elektrofysiologie van het hart
Het effect van efavirenz op het QTc-interval werd geëvalueerd in een open-label, positief en placebogecontroleerd QT-onderzoek met vaste enkele volgorde van 3 perioden en 3 behandelingen en crossover bij 58 gezonde proefpersonen, verrijkt op CYP2B6-polymorfismen. De gemiddelde Cmax 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 Cmax die werd waargenomen bij proefpersonen met het CYP2B6 *1/*1-genotype. Er werd een positieve relatie tussen de concentratie van efavirenz en

QTc-verlenging waargenomen. Op basis van de concentratie-QTc-relatie zijn de gemiddelde QTc-verlenging en de bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval ervan 8,7 ms en 11,3 ms bij proefpersonen met het CYP2B6 *6/*6-genotype na toediening van een dagelijkse dosis van 600 mg gedurende 14 dagen (zie rubriek 4.5).

Antivirale werking *in vitro*

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

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

Resistentie

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

De kans op kruisresistentie tussen efavirenz en NRTI's is klein door de verschillende bindingsplaatsen op het substraat en het 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. Tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil.

In vivo resistentie (nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten): Tijdens een 144 weken durende, open-label, gerandomiseerde klinische studie (GS-01-934) onder nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten, waarbij efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil als afzonderlijke preparaten (of als efavirenz en de vaste combinatie van emtricitabine en tenofovirdisoproxil 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 de onderzoeksgeneesmiddelen (zie de paragraaf over Klinische werkzaamheid en veiligheid). In week 144:

- De M184V/I-mutatie ontwikkelde zich bij 2/19 (10,5%) geanalyseerde isolaten van patiënten in de groep met efavirenz + emtricitabine + tenofovirdisoproxil 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 + tenofovirdisoproxil-groep met die van de lamivudine/zidovudinegroep).
- Geen van de geanalyseerde virussen bevatte de K65R- of K70E-mutatie.
- Genotypische resistentie tegen efavirenz, voornamelijk de K103N-mutatie, ontwikkelde zich in virus van 13/19 (68%) patiënten in de groep met efavirenz + emtricitabine + tenofovirdisoproxil 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+ tenofovirdisoproxil (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 + tenofovirdisoproxil-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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil op de lege maag kregen, werden nog 3 extra gevallen van resistentie waargenomen. Alle 3 patiënten hadden gedurende 144 weken een vaste dosiscombinatie van lamivudine en zidovudine en efavirenz ontvangen en waren daarna overgeschakeld op de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil. 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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil) en week 204 (na 60 weken de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil). Een derde patiënt had al bij aanvang van de verlengingsfase met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil) 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 durende, open-label, gerandomiseerde klinische studie (GS-01-934) ontvingen met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandeld waren, ofwel eenmaal daags efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil ofwel tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine plus eenmaal daags efavirenz (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor de vaste dosiscombinatie met emtricitabine/tenofovirdisoproxil). Patiënten die de behandeling van 144 weken in één van de behandelingsgroepen van de studie GS-01-934 voltooiden, konden ervoor kiezen om verder te gaan in een open-label verlengingsfase van de studie met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil, in te nemen op de lege maag. Er zijn gegevens beschikbaar van 286 patiënten die zijn overgeschakeld op de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil: 160 waren daarvoor met efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil behandeld en 126 hadden daarvoor lamivudine, zidovudine (als de vaste dosiscombinatie) en efavirenz ontvangen. Bij patiënten van beide aanvankelijke behandelingsgroepen die vervolgens in de open-label verlengingsfase van de studie de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil kregen, bleven hoge percentages virussuppressie na het overschakelen op de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil gehandhaafd. Na 96 weken behandeling met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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).

Studie AI266073 was een 48 weken durende, open-label, gerandomiseerde klinische studie bij met HIV geïnfecteerde patiënten, waarbij de werkzaamheid van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 non-nucleoside reverse transcriptaseremmer; het was echter geen behandeling die alle componenten bevatte (efavirenz, emtricitabine en tenofovirdisoproxil). De vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil en hadden bij aanvang van de studie gedurende ten minste drie maanden virussuppressie. De patiënten schakelden of over op de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 studie AI266073, waarin de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil werd toegediend aan patiënten met virussuppressie onder antiretrovirale combinatietherapie

	Behandelingsgroep	

Eindpunt	**De vaste dosiscombinatie van efavirenz/emtri-citabine/tenofovirdisoproxil (N=203) n/N (%)**	**Voortzetting van de oorspronkelijke behandeling (N=97) n/N (%)**	**Verschil tussen de vaste dosiscombinatie van efavirenz/emtricitabine/ tenofovirdisoproxil en de oorspronkelijke behandeling (95%BI)**
	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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil waren overgestapt [92,4% versus 94,0% voor de PVR (sensitiviteitsanalyse) voor respectievelijk de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil- 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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil - 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 retrospectieve cohortstudie (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 de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Kaiser Permanente patiëntendatabase)

Eerdere vaste dosiscombinatie van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxil 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 studies over toediening van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil aan nog niet eerder behandelde of aan uitgebreid voorbehandelde patiënten. Er is geen klinische ervaring met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij patiënten bij wie virologisch falen optreedt tijdens een eerstelijns antiretrovirale behandeling of met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

	Efavirenz (n=45)			**Emtricitabine (n=45)**			**Tenofovirdisoproxil (n=45)**		
Parameters	**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)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
$T_{1/2}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: 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 tenofovirdisoproxil, ingenomen in nuchtere toestand.
De waarden voor Test en Referentie zijn: gemiddelde (% variatiecoëfficient)
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.) (variatiecoëfficient (%CV))], de steady-state C_{min} was 5,6 ± 3,2 µM (57%) en de AUC 184 ± 73 µM•h (40%).

Emtricitabine wordt snel geabsorbeerd waarbij de piek-plasmaconcentraties 1 tot 2 uur na de dosisinname optreden. Na orale toediening van meerdere doses emtricitabine aan 20 met HIV geïnfecteerde patiënten was de steady-state C_{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•h/ml (31%) gedurende een doseringsinterval van 24 uur.

Na orale toediening van een enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil 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•h/ml (30%). Bij nuchtere patiënten was de orale biologische beschikbaarheid van tenofovir in tenofovirdisoproxil ongeveer 25%.

Invloed van voedsel
De inname van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 Sandoz op de lege maag toe te dienen, omdat voedsel de blootstelling aan efavirenz kan vergroten, waardoor de frequentie van bijwerkingen kan toenemen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Het is te verwachten dat de blootstelling aan tenofovir (AUC) na toediening van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 plasmaproteïnen, hoofdzakelijk albumine.

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

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

Biotransformatie

Studies bij mensen en *in vitro* studies 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. De *in vitro* studie 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* studies bleek efavirenz CYP2E1 niet te remmen en CYP2D6 en CYP1A2 alleen bij concentraties die veel hoger waren dan waarden die klinisch werden bereikt.

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

Van efavirenz is aangetoond dat het CYP3A4 en CYP2B6 induceert, en zo zijn eigen metabolisme induceert, wat bij sommige patiënten klinisch relevant kan zijn. Meerdere doses van 200 tot 400 mg per dag gedurende 10 dagen resulteerden bij niet-geïnfecteerde vrijwilligers in een lagere accumulatie dan voorspeld (22 tot 42% lager) en een kortere terminale halfwaardetijd van 40 tot 55 uur (halfwaardetijd enkelvoudige dosis 52 tot 76 uur). Van efavirenz is ook aangetoond dat het UGT1A1 induceert. Blootstelling aan raltegravir (een substraat van UGT1A1) is verlaagd in aanwezigheid van efavirenz (zie rubriek 4.5, tabel 1). Hoewel *in vitro* gegevens erop wijzen dat efavirenz CYP2C9 en CYP2C19 remt, zijn er tegenstrijdige 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* studies hebben aangetoond dat tenofovirdisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP-enzymen. Emtricitabine noch tenofovir remde *in vitro* het geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP-isoformen die bij geneesmiddelbiotransformatie zijn betrokken. Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

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

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

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leeftijd
Er is bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) geen farmacokinetische studie 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 farmacokinetische studie met de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

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

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

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

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

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

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

Het gebruik van Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min). Bij patiënten met

een matig-ernstige of ernstige nierinsufficiëntie is een aanpassing van het doseringsinterval van emtricitabine en tenofovirdisoproxil noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie
De farmacokinetiek van de vaste dosiscombinatie met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil is niet onderzocht bij met HIV geïnfecteerde patiënten met een leverinsufficiëntie.
Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) en wordt afgeraden voor patiënten met een matig-ernstige leverinsufficiëntie. In een studie met een enkelvoudige dosis efavirenz was de halfwaardetijd bij de enige patiënt met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-Turcotte, klasse C) verdubbeld, waardoor een veel hogere mate van accumulatie zou kunnen optreden. In een studie met meerdere doses efavirenz was er geen significant effect op de farmacokinetiek van efavirenz bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-Turcotte, klasse A) ten opzichte van de controlepatiënten. Er waren onvoldoende gegevens om te kunnen bepalen of een matig-ernstige of ernstige leverinsufficiëntie (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 leverinsufficiëntie gedefinieerd volgens de CPT-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverinsufficiëntie 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 studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie over efavirenz duiden niet op een speciaal risico voor mensen. In studies 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 carcinogeniteitsstudie 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. Carcinogeniteitsstudies bij mannetjesmuizen en mannetjes- en vrouwtjesratten was negatief.

Studies naar de reproductietoxiciteit toonden 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 conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Tenofovirdisoproxil: Niet-klinische studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie over tenofovirdisoproxil duiden niet op een speciaal risico voor mensen. In studies 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 (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toedieningen (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in studies bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose-natrium, Type A (E468)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Magnesiumstearaat (E470b)

Poloxameer 407
Rood ijzeroxide (E172)

Filmomhulling:
Poly(vinylalcohol) (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden
Houdbaarheid na de eerste opening van de fles: 30 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een plastic (HDPE) busje met silicagel droogmiddel of in Aluminium-OPA/Alu/PVC blisters.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar.
Kartonnen doos met daarin:
- 1 fles à 30 filmomhulde tabletten of 30 x 1 tablets in Aluminium-OPA/Alu/PVC in geperforeerde eenheidsblistersverpakking.
- 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten of 90 x 1 (3 dozen of 30 x 1) filmomhulde tablets in Aluminium-OPA/Alu/PVC in geperforeerde eenheidsblistersverpakking.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 120145

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2017
Datum van de laatste verlenging: 5 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 31 maart 2023