ANSM - Mis à jour le : 09/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Efavirenz..... 600 mg
Emtricitabine..... 200 mg
Ténofovir disoproxil..... 245 mg
(équivalant à 291,22 mg de phosphate de ténofovir disoproxil ou 136 mg de ténofovir).

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose, de forme ovale, d'environ 23 mm x 11 mm x 8 mm, comportant la mention « TEE » gravée sur une face du comprimé, l'autre face du comprimé étant lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

La dose recommandée d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale.

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

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

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

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

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations individuelles d'éfavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

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

Adaptation posologique : Une administration supplémentaire d'éfavirenz de 200 mg/jour (800 mg au total) peut être envisagée lorsque la rifampicine est co-administrée avec EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA chez les patients pesant 50 kg ou plus (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées

EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA doit être administré avec prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une maladie hépatique légère (Child-Pugh-Turcotte (CPT), classe A) peuvent être traités par la posologie habituellement recommandée d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Les effets indésirables, notamment ceux liés à l'éfavirenz affectant le système nerveux, devront être suivis avec attention chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA doivent être avalés en entier avec de l'eau, une fois par jour.

4.3. Contre-indications

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

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

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

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

Co-administration avec du voriconazole. L'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA étant une association fixe, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée (voir rubrique 4.5).

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

Administration à des patients ayant :

- des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou toute autre situation clinique connue pour allonger l'intervalle QTc ;

- des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, une bradycardie cliniquement pertinente ou une insuffisance cardiaque congestive s'accompagnant d'une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ;

- des troubles sévères de l'équilibre électrolytique, par exemple une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

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

- les antiarythmiques de classes IA et III,

- les neuroleptiques, les antidépresseurs,

- certains antibiotiques y compris certains agents appartenant aux classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques de type imidazole et triazole,

- certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole),

- le cisapride,

- le flécaïnide,

- certains antipaludiques,

- la méthadone (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Co-administration avec d'autres médicaments

En tant qu'association médicamenteuse fixe, EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant les mêmes composants actifs que la préparation, à savoir l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil.

EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant de l'éfavirenz à moins qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire, par exemple avec la rifampicine (voir rubrique 4.2). En raison de similarités avec l'emtricitabine, EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être co-administré avec d'autres analogues de la cytidine, tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5). EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil ni avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide.

La co-administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA et de sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'est pas recommandée étant donné que la concentration plasmatique de velpatasvir et de voxilaprévir pourrait diminuer en cas de co-administration avec l'éfavirenz, entraînant une diminution de l'effet thérapeutique de sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

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

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

Changement depuis un traitement antirétroviral à base d'IP

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

Infections opportunistes

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

Transmission du VIH

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

Effet de la nourriture

L'administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz (voir rubrique 5.2) et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de prendre EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA à jeun, de préférence au coucher.

Maladie hépatique

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

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. En cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique ou d'élévation persistante des

transaminases sériques au-delà de cinq fois la limite supérieure de la normale, l'intérêt de maintenir un traitement par EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA doit être réévalué en prenant en compte le risque potentiel de toxicité hépatique. Chez de tels patients, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

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

Événements hépatiques

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

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

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

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

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

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

Allongement de l'intervalle QTc

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

Symptômes psychiatriques

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

de poursuivre le traitement l'emporte sur les bénéfices (voir rubrique 4.8).

Symptômes affectant le système nerveux

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

Épilepsie

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

Insuffisance rénale

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

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

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

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

fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

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

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations individuelles d'éfavirenz, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil sont disponibles.

Effets osseux

Des anomalies osseuses telles que l'ostéomalacie pouvant se manifester par des douleurs osseuses persistantes ou qui s'aggravent et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures, peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale induite par le ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8).

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

Dans d'autres études (prospectives et transversales), les diminutions de la DMO les plus prononcées ont été observées chez les patients traités par le ténofovir disoproxil dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de protéase potentialisé. Globalement, compte tenu des anomalies osseuses associées au ténofovir disoproxil et des limites des données à long terme sur l'impact du ténofovir disoproxil sur l'état osseux et le risque de fractures, il convient d'envisager d'autres schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose qui présentent un risque élevé de fractures.

La suspicion ou la détection d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Réactions cutanées

Des rashs légers à modérés ont été rapportés avec les composants individuels de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil. Les rashs associés à l'éfavirenz, régressent généralement avec la poursuite du traitement. L'usage d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes appropriés est susceptible d'améliorer la tolérance et d'accélérer la résolution des rashs. Des rashs sévères accompagnés de phlyctènes, de desquamation ou d'ulcérations ont été rapportés chez moins de 1 % des patients traités par l'éfavirenz (voir rubrique 4.8). L'incidence de l'érythème polymorphe ou du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,1 % environ. Le traitement par EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA doit

être interrompu chez les patients présentant un rash sévère accompagné de phlyctènes, de desquamation, de lésions muqueuses ou de fièvre. L'expérience, chez des patients ayant reçu l'éfavirenz après avoir cessé d'utiliser d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI, est limitée. EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/ TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA n'est pas recommandé chez les patients ayant un antécédent de réaction cutanée menaçant le pronostic vital (par exemple syndrome de Stevens-Johnson) alors qu'ils prenaient un INNTI.

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

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

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

Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du traitement antirétroviral combiné (TARC), une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et provoquer des conditions cliniques graves ou une aggravation des symptômes. En règle générale, de telles réactions ont été observées durant les premières semaines ou premiers mois suivant la mise en place du TARC. La rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou focales et la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* sont quelques exemples pertinents. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être institué si nécessaire. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au

long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

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

EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA doit être évité chez les patients porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R, M184V/I ou K103N (voir rubriques 4.1 et 5.1).

Personnes âgées

L'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction hépatique ou rénale diminuée. L'administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.2).

Excipient

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

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

Étant donné qu'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA contient de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA. Les études d'interaction avec ces agents n'ont été réalisées que chez l'adulte.

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

L'éfavirenz est un inducteur *in vivo* du CYP3A4, du CYP2B6 et UGT1A1. Les composés qui sont des substrats de ces enzymes sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont co-administrés avec l'éfavirenz. L'éfavirenz peut être un inducteur du CYP2C19 et du CYP2C9 ; toutefois, une inhibition a également été observée *in vitro* et l'effet réel lors de co-administration avec les substrats de ces enzymes n'est pas clairement défini (voir rubrique 5.2).

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

L'administration concomitante d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA et de métamizole, un inducteur d'enzymes du métabolisme des médicaments, notamment le CYP2B6 et le CYP3A4, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'éfavirenz avec une diminution potentielle de l'efficacité clinique. Par conséquent, la prudence

est recommandée lorsque le métamizole et EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA sont administrés simultanément ; la réponse clinique et/ou les concentrations du médicament doivent être surveillées le cas échéant.

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

Interaction avec les tests pour cannabinoïdes

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

Contre-indications d'utilisation concomitante

EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être administré en association avec terfénadine, astémizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bépridil, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) car l'inhibition de leur métabolisme peut donner lieu à des événements graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.3).

Elbasvir/grazoprévir :

La co-administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA avec l'elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée car elle pourrait entraîner une perte de réponse virologique à l'elbasvir/grazoprévir (voir rubrique 4.3 et tableau 1).

Voriconazole :

La co-administration de doses standards d'éfavirenz et de voriconazole est contre-indiquée. EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA étant une association fixe, la dose d'éfavirenz ne peut être modifiée ; en conséquence, le voriconazole et EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/ TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.3 et tableau 1).

Millepertuis (Hypericum perforatum) :

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

Médicaments allongeant l'intervalle QT :

L'utilisation concomitante d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc est contre-indiquée, car elle pourrait conduire à des torsades de pointes. Ces médicaments incluent les antiarythmiques de classes IA et III, les neuroleptiques et antidépresseurs, certains antibiotiques, y compris certains agents appartenant aux classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques de type imidazole et triazole, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), le cisapride, le flécaïnide, certains antipaludiques et la méthadone (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante non recommandée

Atazanavir/ritonavir : Les données disponibles permettant de faire une recommandation posologique pour atazanavir/ritonavir en association avec

EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA sont insuffisantes. Par conséquent, la co-administration d'atazanavir/ritonavir et d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA n'est pas recommandée (voir tableau 1).

Didanosine :

La co-administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA et de didanosine n'est pas recommandée (voir tableau 1).

Sofosbuvir/velpatasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir :

La co-administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA et de sofosbuvir/velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et Tableau 1)

Médicaments éliminés par voie rénale :

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

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

L'utilisation concomitante de praziquantel est déconseillée en raison de la diminution significative des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec thérapeutique par augmentation du métabolisme hépatique par l'éfavirenz. S'il est nécessaire d'associer ces médicaments, une augmentation de la dose de praziquantel pourra être envisagée.

Autres interactions

Les interactions entre l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil ou ses composants individuels et d'autres médicaments sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (« ? » représente une augmentation, « ? » une diminution, « ? » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour, « q.d. » une fois par jour et « q8h » toutes les 8 heures). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90 % sont indiqués entre parenthèses.

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

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament** **Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)**	**Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis**
ANTI-INFECTIEUX		
Antiviraux contre le VIH		
Inhibiteurs de protéase		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio adminis EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Atazanavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., tous administrés avec de la nourriture)	Atazanavir : ASC : ? 25 % (? 42 à ? 3) C_{max} : ? 28 % (? 50 à ? 5) C_{min} : ? 26 % (? 46 à ? 10) La co-administration d'atazanavir/ritonavir et de ténofovir a donné lieu à une exposition accrue au ténofovir. Des concentrations plus importantes de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables liés au ténofovir y compris les troubles rénaux. Atazanavir (pm) : ASC : ?* (? 9 % à ? 10 %) C_{max} : ? 17 %* (? 8 à ? 27) C_{min} : ? 42 %* (? 31 à ? 51)	La co-administration EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., tous administrés avec de la nourriture)	Atazanavir (pm) : ASC : ?*/** (? 10 % à ? 26 %) C_{max} : ?*/** (? 5 % à ? 26 %) C_{min} : ? 12 %*/** (? 16 à ? 49) (induction du CYP3A4). * comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. le soir sans éfavirenz. Cette diminution de la C_{min} d'atazanavir pourrait avoir un impact négatif sur l'efficacité de l'atazanavir. ** sur la base de comparaisons historiques. La co-administration d'éfavirenz avec l'atazanavir/ritonavir n'est pas recommandée.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *doses inférieures aux doses recommandées ; des résultats similaires sont attendus avec les doses recommandées	Darunavir : ASC : ? 13 % C_{min} : ? 31 % C_{max} : ? 15 % (induction du CYP3A4) Efavirenz : ASC : ? 21 % C_{min} : ? 17 % C_{max} : ? 15 % (inhibition du CYP3A4)	L'administration de l'a d'éfavirenz/emtricitabi en association avec le 800/100 mg une fois p une C_{min} suboptimale EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA d association avec le da convient d'utiliser le tr darunavir/ritonavir 600 jour. Le darunavir/riton avec prudence en ass EFAVIRENZ/ EMTRIC DISOPROXIL TEVA. » ci-dessous.
Darunavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *dose inférieure à la dose recommandée	Darunavir : ASC : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 22 % C_{min} : ? 37 %	Une surveillance de la être indiquée, en parti atteints d'une maladie sous-jacente ou chez médicaments néphrot
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée. Aucune interaction n'est attendue car les voies d'élimination sont différentes.	
Fosamprénavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e ritonavir peuvent être ajustement posologiq Ritonavir » ci-dessous
Fosamprénavir/ritonavir/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Fosamprénavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Indinavir : ASC : ? 31 % (? 8 à ? 47) C_{min} : ? 40 % Une baisse similaire de l'exposition à l'indinavir a été observée lorsque 1 000 mg d'indinavir ont été administrés q8h avec 600 mg d'éfavirenz q.d. (induction du CYP3A4) Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessous la rubrique concernant le ritonavir.	Les données disponib pour faire une recomm pour l'administration c l'association fixe d'éfa ténofovir disoproxil. B clinique de la diminuti d'indinavir ne soit pas l'interaction pharmaco être prise en considér traitement associe l'éf d'EFAVIRENZ/EMTR TENOFOVIR DISOPR l'indinavir.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir : ASC : ? C_{max} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ?	
Indinavir/Ténofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir : ASC : ? C_{max} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ?	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio adminis EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Lopinavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 32 % (? 25 à ? 38) C_{max} : ? C_{min} : ? 51 % (? 37 à ? 66) Des concentrations plus élevées de ténofovir pourraient potentialiser les effets indésirables liés au ténofovir, y compris les troubles rénaux.	Les données disponib pour faire une recomm pour l'administration d avec l'association fixe emtricitabine/ténofovi administration de lopi EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA r

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Lopinavir/ritonavir en capsules molles ou solution buvable/Efavirenz	Diminution substantielle de l'exposition au lopinavir, nécessitant une adaptation de la posologie du lopinavir/ritonavir. Lors de l'association avec de l'éfavirenz et deux INTI, l'association lopinavir/ritonavir en capsules molles à la dose de 533/133 mg deux fois par jour a conduit à des concentrations plasmatiques de lopinavir similaires à celles obtenues avec le lopinavir/ritonavir en capsules molles à la dose de 400/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz (données historiques).	
Lopinavir/ritonavir en comprimés/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Concentrations du lopinavir : ? 30-40 % Concentrations du lopinavir : similaires à lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz. Une adaptation de la posologie du lopinavir/ritonavir est nécessaire en cas de co-administration avec l'éfavirenz. Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessous la rubrique concernant le ritonavir.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir : Matin ASC : ? 18 % (? 6 à ? 33) Soir ASC : ? Matin C_{max} : ? 24 % (? 12 à ? 38) Soir C_{max} : ? Matin C_{min} : ? 42 % (? 9 à ? 86) Soir C_{min} : ? 24 % (? 3 à ? 50) Efavirenz : ASC : ? 21 % (? 10 à ? 34) C_{max} : ? 14 % (? 4 à ? 26) C_{min} : ? 25 % (? 7 à ? 46) (inhibition du métabolisme oxydatif médié par les CYP) L'administration d'éfavirenz et de ritonavir, 500 mg ou 600 mg deux fois par jour, n'était pas bien tolérée (survenue par exemple de sensations vertigineuses, nausées, paresthésie et élévation des enzymes hépatiques). Il n'y a pas suffisamment de données disponibles sur la tolérance de l'éfavirenz administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg une ou deux fois par jour).	La co-administration d de 600 mg et d'EFAVIRENZ/EMTR TENOFOVIR DISOPR recommandée. Lors d l'association fixe d'éfa emtricitabine/ténofovi faibles doses de riton augmentation de l'inci indésirables liés à l'éf compte du fait de pos pharmacodynamiques
Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio adminis EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Ritonavir/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interaction non étudiée. Pour la co-administration d'éfavirenz avec une faible dose de ritonavir en association avec un inhibiteur de protéase, voir ci-dessus la rubrique concernant le ritonavir.	Les données disponib pour faire une recomm pour l'administration d avec l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabi La co-administration d d'EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TEN TEVA n'est pas recon d'EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TEN TEVA associé au saq inhibiteur de protéase recommandée.
Saquinavir/ritonavir/Ténofovir disoproxil	Il n'y a eu aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative lors de la co-administration du ténofovir disoproxil avec le saquinavir potentialisé par ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Antagoniste du CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc : ASC_{12h} : ? 45 % (? 38 à ? 51) C_{max} : ? 51 % (? 37 à ? 62) Les concentrations d'éfavirenz n'ont pas été mesurées. Aucun effet attendu.	Veuillez consulter le R Caractéristiques du P contenant le maraviro
Maraviroc/Ténofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc : ASC_{12h} : ? C_{max} : ? Les concentrations de ténofovir n'ont pas été mesurées. Aucun effet attendu.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Maraviroc/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Inhibiteur de l'intégrase (transfert de brin)		
Raltégravir/Efavirenz (400 mg en dose unique/-)	Raltégravir : ASC : ? 36 % C_{12h} : ? 21 % C_{max} : ? 36 % (induction de UGT1A1)	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e être co-administrés sa posologique.
Raltégravir/Ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltégravir : ASC : ? 49 % C_{12h} : ? 3 % C_{max} : ? 64 % (mécanisme d'interaction inconnu) Ténofovir : ASC : ? 10 % C_{12h} : ? 13 % C_{max} : ? 23 %	
Raltégravir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
INTI et INNTI		
INTI/Efavirenz	Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'éfavirenz et des INTI autres que la lamivudine, la zidovudine et le ténofovir disoproxil. Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée ni n'est attendue puisque les INTI sont métabolisés par une autre voie que l'éfavirenz et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination.	En raison de la similit et l'emtricitabine, un c 'EFAVIRENZ/ EMTRI DISOPROXIL TEVA, EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA n administré avec la lam 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
INNTI/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Étant donné que l'utili n'a pas montré de bé d'efficacité et de sécu administration d'EFAV EMTRICITABINE/TEN TEVA et d'un autre IN recommandée.
Didanosine/Ténofovir disoproxil	La co-administration de ténofovir disoproxil et de didanosine entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine.	La co-administration d EMTRICITABINE/TEN TEVA et de didanosin recommandée (voir ru L'augmentation de l'e la didanosine peut au d'effets indésirables li
Didanosine/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Dans de rares cas, de acidoses lactiques, pa rapportées. La co-adm disoproxil avec la dida 400 mg par jour a été significative du taux d à une interaction intra effet d'augmenter les
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	phosphorylée (c'est-à plusieurs associations traitement de l'infectio administration d'un plu didanosine à 250 mg disoproxil a été assoc d'échec virologique.
Antiviraux contre l'hépatite C		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio adminis EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Elbasvir/Grazoprévir + Éfavirenz	Elbasvir : ASC : ? 54 % C_{max} : ? 45 % (induction du CYP3A4 ou de la P-gp - effet sur l'elbasvir) Grazoprévir : ASC : ? 83 % C_{max} : ? 87 % (induction du CYP3A4 ou de la P-gp - effet sur le grazoprévir) Éfavirenz: ASC : ? C_{max} : ?	La co-administration c EMTRICITABINE/TEN TEVA avec l'elbasvir/ indiquée car elle pour de réponse virologiqu l'elbasvir/grazoprévir. Cette perte est due au significatives des con plasmatiques d'elbasv par l'induction du CYP Veuillez consulter le R Caractéristiques du P d'elbasvir/grazoprévir d'informations.
Glécaprévir/Pibrentasvir/Éfavirenz	*Attendu :* Glécaprévir : ? Pibrentasvir : ?	L'administration conc glécaprévir/pibrentasv composant d'EFAVIRENZ/EMTR DISOPROXIL TEVA, diminution significativ plasmatiques du gléca pibrentasvir, entrainar l'effet thérapeutique. L glécaprévir/pibrentasv EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA n Veuillez consulter le R Caractéristiques du gl pour plus d'informatio

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio adminis EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ? 34 % (? 41 à ? 25) C_{max} : ? 34 % (? 41 à ? 25) C_{min} : ? 34 % (? 43 à ? 24) Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? GS-331007[1] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Éfavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 98 % (? 77 à ? 123) C_{max} : ? 79 % (? 56 à ? 104) C_{min} : ? 163 % (? 137 à ? 197)	Aucune adaptation de recommandée. L'expo ténofovir pourrait pote indésirables associés y compris les troubles rénale doit être étroite rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? 38 % (? 14 à ? 67) GS-331007[1] : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Velpatasvir : ASC : ? 53 % (? 61 à ? 43) C_{max} : ? 47 % (? 57 à ? 36) C_{min} : ? 57 % (? 64 à ? 48) Éfavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? 81% (? 68 à ? 94) C_{max} : ? 77% (? 53 à ? 104) C_{min} : ? 121% (? 100 à ? 143)	L'administration conc d'EFAVIRENZ/EMTR TENOFOVIR DISOPR sofosbuvir/ velpatasvi sofosbuvir/velpatasvir diminuer la concentra velpatasvir et de voxil administration d'EFAVIRENZ/EMTR DISOPROXIL TEVA e velpatasvir ou de sofosbuvir/velpatasvir recommandée (voir ru
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interaction uniquement étudiée avec le sofosbuvir/velpatasvir. *Attendu :* Voxilaprévir :?	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio adminis EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ? C_{max} : ? 19 % (? 40 à ? 10) GS-331007[1] : ASC : ? C_{max} : ? 23 % (? 30 à ? 16) Éfavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ? 25 % (? 8 à ? 45) C_{min} : ?	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e être co-administrés sa posologie.
Antibiotiques		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Clarithromycine/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycine : ASC : ? 39 % (? 30 à ? 46) C_{max} : ? 26 % (? 15 à ? 35) Métabolite 14-hydroxy-clarithromycine : ASC : ? 34 % (? 18 à ? 53) C_{max} : ? 49 % (? 32 à ? 69) Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? 11 % (? 3 à ? 19) (induction du CYP3A4) Un rash s'est développé chez 46 % des volontaires non infectés lors d'un traitement associant l'éfavirenz à la clarithromycine.	La signification cliniqu concentrations plasm clarithromycine n'est Un traitement alternat (par exemple azithron envisagé. D'autres an comme l'érythromycin en association avec l' d'éfavirenz/emtricitabi
Clarithromycine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Clarithromycine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Antimycobactériens		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Rifabutine/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutine : ASC : ? 38 % (? 28 à ? 47) C_{max} : ? 32 % (? 15 à ? 46) C_{min} : ? 45 % (? 31 à ? 56) Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 12 % (? 24 à ? 1) (induction du CYP3A4)	La dose journalière de augmentée de 50 % s association avec EFA EMTRICITABINE/TÉN TEVA. Il faudra envisa de rifabutine lorsqu'el fois par semaine en a EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA. ajustement posologiqu façon appropriée. Lor posologique, il faut pr tolérance et la répons individuelles (voir rubr
Rifabutine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Rifabutine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Rifampicine/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz : ASC : ? 26 % (? 15 à ? 36) C_{max} : ? 20 % (? 11 à ? 28) C_{min} : ? 32 % (? 15 à ? 46) (induction du CYP3A4 et du CYP2B6)	En cas de prise conco d'EFAVIRENZ/EMTR TENOFOVIR DISOPR rifampicine chez les p plus, une administrati 200 mg/jour (soit 800 pourrait entraîner une à une posologie journ d'éfavirenz prise sans clinique de cet ajuster pas été évalué de faç l'ajustement posologiq compte la tolérance e individuelles (voir rubr ajustement posologiqu recommandé lors de l EFAVIRENZ/ EMTRIC DISOPROXIL TEVA.
Rifampicine/Ténofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicine : ASC : ? C_{max} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ?	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Rifampicine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Agents antifongiques		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazole : ASC : ? 39 % (? 21 à ? 53) C_{max} : ? 37 % (? 20 à ? 51) C_{min} : ? 44 % (? 27 à ? 58) (diminution des concentrations d'itraconazole : induction du CYP3A4) Hydroxy-itraconazole : ASC : ? 37 % (? 14 à ? 55) C_{max} : ? 35 % (? 12 à ? 52) C_{min} : ? 43 % (? 18 à ? 60) Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ?	Aucune recommanda pouvant être faite pou association avec EFA EMTRICITABINE/TEN TEVA, un autre traite être envisagé.
Itraconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Itraconazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Posaconazole/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazole : ASC : ? 50 % C_{max} : ? 45 % (induction de UDP-G)	L'utilisation concomita d'EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TEN TEVA doit être évitée bénéfices ne l'emport
Posaconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Posaconazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Voriconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazole : ASC : ? 77 % C_{max} : ? 61 % Efavirenz : ASC : ? 44 % C_{max} : ? 38 % (inhibition compétitive du métabolisme oxydatif) La co-administration de doses standards d'éfavirenz et de voriconazole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA é fixe, la dose d'éfavire ; en conséquence, le EFAVIRENZ/ EMTRIC DISOPROXIL TEVA r administrés.
Voriconazole/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Voriconazole/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Antipaludiques		
Artéméther/Luméfantrine/Éfavirenz (comprimé de 20/120 mg, 6 doses de 4 comprimés chacune pendant 3 jours/600 mg q.d.)	Artéméther : ASC : ? 51 % C_{max} : ? 21 % Dihydroartémisinine (métabolite actif) : ASC : ? 46 % C_{max} : ? 38 % Luméfantrine : ASC : ? 21 % C_{max} : ? Éfavirenz : ASC : ? 17 % C_{max} : ? (induction du CYP3A4)	Étant donné que la di concentrations d'artén dihydroartémisinine o entraîner une diminuti antipaludique, la prud lorsqu'EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TEN TEVA et les comprime luméfantrine sont co-a
Artéméther/Luméfantrine/ Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Artéméther/Luméfantrine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Efavirenz (250/100 mg en dose unique/600 mg q.d.)	Atovaquone : ASC : ? 75 % (? 62 à ? 84) C_{max} : ? 44 % (? 20 à ? 61) Proguanil : ASC : ? 43 % (? 7 à ? 65) C_{max} : ?	L'administration conc d'atovaquone/proguan EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA q que possible.
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Atovaquone et chlorhydrate de proguanil/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazépine : ASC : ? 27 % (? 20 à ? 33) C_{max} : ? 20 % (? 15 à ? 24) C_{min} : ? 35 % (? 24 à ? 44) Efavirenz : ASC : ? 36 % (? 32 à ? 40) C_{max} : ? 21 % (? 15 à ? 26) C_{min} : ? 47 % (? 41 à ? 53) (diminution des concentrations de carbamazépine : induction du CYP3A4 ; diminution des concentrations d'éfavirenz : induction du CYP3A4 et du CYP2B6) La co-administration de posologies plus élevées d'éfavirenz ou de carbamazépine n'a pas été étudiée.	Aucune recommandat être faite pour l'utilisat EMTRICITABINE/TEN TEVA avec la carbam traitement anticonvuls envisagé. Les concen de carbamazépine de régulièrement.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Carbamazépine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Carbamazépine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Phénytoïne, Phénobarbital, et autres anticonvulsivants qui sont des substrats des isozymes CYP	Interaction non étudiée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine, ou le ténofovir disoproxil. Avec l'éfavirenz, il peut y avoir une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne, de phénobarbital ou d'autres médicaments anticonvulsivants qui sont des substrats des isozymes CYP.	Lorsque EFAVIRENZ EMTRICITABINE/TEN TEVA est co-administ anticonvulsivant qui e isozymes CYP, des c concentrations d'antic être effectués.
Acide valproïque/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz. Les données disponibles sont limitées mais elles suggèrent l'absence d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque.	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e peuvent être co-admi posologique. Les pati d'une surveillance vis épisodes épileptiques
Acide valproïque/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Acide valproïque/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Vigabatrine/Efavirenz Gabapentine/Efavirenz	Interaction non étudiée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue puisque la vigabatrine et la gabapentine sont éliminées exclusivement sous forme inchangée par voie urinaire et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination que l'éfavirenz.	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e gabapentine peuvent sans ajustement posc
Vigabatrine/Emtricitabine Gabapentine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Vigabatrine/Ténofovir disoproxil Gabapentine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
ANTICOAGULANTS		
Warfarine/Efavirenz Acénocoumarol/Efavirenz	Interaction non étudiée. L'éfavirenz est susceptible d'augmenter ou de diminuer les concentrations plasmatiques et les effets de la warfarine ou de l'acénocoumarol.	Un ajustement posolo de l'acénocoumarol p cas de co- administra EMTRICITABINE/TÉN TEVA.
ANTIDÉPRESSEURS		
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline : ASC : ? 39 % (? 27 à ? 50) C_{max} : ? 29 % (? 15 à ? 40) C_{min} : ? 46 % (? 31 à ? 58) Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? 11 % (? 6 à ? 16) C_{min} : ? (induction du CYP3A4)	En cas de co-adminis EFAVIRENZ/ EMTRIC DISOPROXIL TEVA, dose de sertraline doi réponse clinique.
Sertraline/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Sertraline/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Paroxétine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxétine : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Efavirenz : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ?	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e être co-administrés sa posologique.
Paroxétine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Paroxétine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Fluoxétine/Efavirenz	Interaction non étudiée. Puisque la fluoxétine présente un profil métabolique similaire à la paroxétine, c'est à dire un effet inhibiteur puissant sur le CYP2D6, une absence d'interaction est également attendue pour la fluoxétine.	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e être co-administrés sa posologique.
Fluoxétine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Fluoxétine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Inhibiteur de recapture de la noradrénaline et de la dopamine		
Bupropion/Efavirenz [150 mg en dose unique (libération prolongée)/600 mg q.d.]	Bupropion : ASC : ? 55 % (? 48 à ? 62) C_{max} : ? 34 % (? 21 à ? 47) Hydroxybupropion : ASC : ? C_{max} : ? 50 % (? 20 à ? 80) (induction du CYP2B6)	Les augmentations de bupropion doivent être clinique, mais la dose recommandée de bup dépassée. Aucun ajus n'est nécessaire pour
Bupropion/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Bupropion/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
AGENTS CARDIOVASCULAIRES		
Inhibiteurs des canaux calciques		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem : ASC : ? 69 % (? 55 à ? 79) C_{max} : ? 60 % (? 50 à ? 68) C_{min} : ? 63 % (? 44 à ? 75) Desacetyl diltiazem : ASC : ? 75 % (? 59 à ? 84) C_{max} : ? 64 % (? 57 à ? 69) C_{min} : ? 62 % (? 44 à ? 75) N-monodesmethyl diltiazem : ASC : ? 37 % (? 17 à ? 52) C_{max} : ? 28 % (? 7 à ? 44) C_{min} : ? 37 % (? 17 à ? 52) Efavirenz : ASC : ? 11 % (? 5 à ? 18) C_{max} : ? 16 % (? 6 à ? 26) C_{min} : ? 13 % (? 1 à ? 26) (induction du CYP3A4) L'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz n'est pas considérée comme cliniquement significative.	Un ajustement posolo cas de co-administrat EMTRICITABINE/TEN TEVA doit être guidé (se référer au Résum du Produit du diltiazer
Diltiazem/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Diltiazem/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Vérapamil, Félodipine, Nifédipine et Nicardipine	Interaction non étudiée avec l'éfavirenz, l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil. Quand l'éfavirenz est co-administré avec un inhibiteur des canaux calciques qui est un substrat de l'enzyme CYP3A4, il existe un risque potentiel de réduction de la concentration plasmatique de l'inhibiteur des canaux calciques.	Un ajustement posolo des canaux calciques administration avec EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA c réponse clinique (se r Caractéristiques du P canaux calciques).
HYPOLIPÉMIANTS		
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase		
Atorvastatine/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatine : ASC : ? 43 % (? 34 à ? 50) C_{max} : ? 12 % (? 1 à ? 26) 2-hydroxy atorvastatine : ASC : ? 35 % (? 13 à ? 40) C_{max} : ? 13 % (? 0 à ? 23) 4-hydroxy atorvastatine : ASC : ? 4 % (? 0 à ? 31) C_{max} : ? 47 % (? 9 à ? 51) Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sous forme active totale : ASC : ? 34 % (? 21 à ? 41) C_{max} : ? 20 % (? 2 à ? 26)	Les taux de cholestér régulièrement. Des aj de l'atorvastatine peu cas de co-administrat EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA (Caractéristiques du P l'atorvastatine).
Atorvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Atorvastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament** **Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)**	**Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis**
Pravastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatine : ASC : ? 40 % (? 26 à ? 57) C_{max} : ? 18 % (? 59 à ? 12)	Les taux de cholestér régulièrement. Des aj de la pravastatine peu en cas de co-administ EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA (Caractéristiques du P pravastatine).
Pravastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Pravastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Simvastatine/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatine : ASC : ? 69 % (? 62 à ? 73) C_{max} : ? 76 % (? 63 à ? 79) Simvastatine sous forme acide : ASC : ? 58 % (? 39 à ? 68) C_{max} : ? 51 % (? 32 à ? 58) Totalité des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sous forme active : ASC : ? 60 % (? 52 à ? 68) C_{max} : ? 62 % (? 55 à ? 78) (induction du CYP3A4) La co-administration de l'éfavirenz avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine n'a pas modifié l'ASC ou la C_{max} de l'éfavirenz.	Les taux de cholestér régulièrement. Des aj de la simvastatine peu en cas de co-administ EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA (Caractéristiques du P simvastatine).
Simvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Simvastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Rosuvastatine/Efavirenz	Interaction non étudiée. La rosuvastatine est en grande partie excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Par conséquent, aucune interaction avec l'éfavirenz n'est attendue.	EFAVIRENZ/EMTRIC DISOPROXIL TEVA e peuvent être co-admi posologique.
Rosuvastatine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Rosuvastatine/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
En prise orale : Ethinyloestradiol+Norgestimate/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Ethinyloestradiol : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? 8 % (? 14 à ? 25) Norelgestromine (métabolite actif) : ASC : ? 64 % (? 62 à ? 67) C_{max} : ? 46 % (? 39 à ? 52) C_{min} : ? 82 % (? 79 à ? 85) Lévonogestrel (métabolite actif) : ASC : ? 83 % (? 79 à ? 87) C_{max} : ? 80 % (? 77 à ? 83) C_{min} : ? 86 % (? 80 à ? 90) (induction du métabolisme) Efavirenz : aucune interaction cliniquement significative. La signification clinique de ces effets n'est pas connue.	Il est impératif d'utilise contraception mécani contraceptifs hormona

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio adminis EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Ethinyloestradiol/Ténofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinyloestradiol : ASC : ? C_{max} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ?	
Norgestimate/Ethinyloestradiol/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Injectable : Acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA)/Efavirenz (150 mg de DMPA en dose unique IM)	Dans une étude d'interaction médicamenteuse de 3 mois, aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du MPA n'a été mise en évidence entre les sujets recevant un traitement antirétroviral contenant de l'éfavirenz et ceux ne bénéficiant d'aucun traitement antirétroviral. D'autres investigateurs ont observés des résultats similaires, bien que les concentrations plasmatiques du MPA aient été plus variables dans la seconde étude. Dans les deux études, les concentrations plasmatiques de la progestérone chez les sujets recevant de l'éfavirenz et du DMPA étaient restées faibles, ce qui était compatible avec la suppression de l'ovulation.	Étant donné le peu d'i il est impératif d'utilise contraception mécani contraceptifs hormona
DMPA/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
DMPA/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Implant : Etonogestrel/Efavirenz	Une exposition réduite à l'étonogestrel peut être attendue (induction du CYP3A4). Quelques échecs de la contraception par l'étonogestrel chez les patientes exposées à l'éfavirenz ont été rapportés après commercialisation.	Il est impératif d'utilise contraception mécani contraceptifs hormona
Etonogestrel/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	
Etonogestrel/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (par exemple ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interaction non étudiée. ? de l'exposition à l'immunosuppresseur possible (induction du CYP3A4). On ne s'attend pas à ce que les immunosuppresseurs aient un impact sur l'exposition à l'éfavirenz.	Un ajustement posolo l'immunosuppresseur est recommandé de s concentrations de l'im pendant au moins deu que des concentration atteintes) lors de l'inst traitement avec Efavirenz/Emtricitabin Teva.
Tacrolimus/Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus : ASC : ? C_{max} : ? C_{24h} : ? Emtricitabine : ASC : ? C_{max} : ? C_{24h} : ? Ténofovir disoproxil : ASC : ? C_{max} : ? C_{24h} : ?	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
OPIACÉS		
Méthadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Méthadone : ASC : ? 52 % (? 33 à ? 66) C_{max} : ? 45 % (? 25 à ? 59) (induction du CYP3A4) Dans une étude chez des toxicomanes infectés par le VIH, la co-administration d'éfavirenz et de méthadone a montré une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone et des symptômes de sevrage aux opiacés sont survenus. La dose de méthadone a été augmentée de 22 % en moyenne pour atténuer les symptômes de sevrage.	Les patients recevant méthadone et EFAVIR EMTRICITABINE/TEN TEVA doivent être sur de symptômes de sev méthadone doit être a adaptée afin d'atténue
Méthadone/Ténofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Méthadone : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ? Ténofovir : ASC : ? C_{max} : ? C_{min} : ?	
Méthadone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90 % si disponibles (mécanisme)	Recommandatio administ EFAVIRENZ/E TÉNOFOVIR DI (éfavirenz 600 mg, ténofovir dis
Buprénorphine/naloxone/Efavirenz	Buprénorphine : ASC : ? 50 % Norbuprénorphine : ASC : ? 71 % Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Malgré la diminution d buprénorphine, aucun symptômes de sevrag posologique de la bup être nécessaire en ca avec Efavirenz/Emtric disoproxil Teva.
Buprénorphine/naloxone/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Buprénorphine/naloxone/Ténofovir disoproxil	Interaction non étudiée.	

1 Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Etudes conduites avec d'autres médicaments

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes traitées par EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA doivent éviter toute grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation du traitement par EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA.

Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

Efavirenz : Il y a eu 7 cas rétrospectifs en lien avec des anomalies du tube neural, dont des méningomyélocèles, tous chez des mères exposées à des associations comprenant de l'éfavirenz (à l'exclusion des comprimés de l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz) au premier trimestre. Deux cas supplémentaires (1 prospectif et 1 rétrospectif) en lien avec des anomalies du tube neural ont été rapportés avec l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil. Une relation de causalité de ces anomalies avec l'utilisation de l'éfavirenz n'a pas été établie, et le dénominateur n'est pas connu.

Sachant que les anomalies du tube neural apparaissent dans les 4 premières semaines du développement fœtal (période de fermeture du tube neural), le risque potentiel concernerait les femmes exposées à l'éfavirenz pendant le premier trimestre de la grossesse.

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

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

Emtricitabine et ténofovir disoproxil :

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

EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil.

Allaitement

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

En règle générale, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant de manière à éviter la transmission du virus au nouveau-né.

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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

L'arrêt du traitement par EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

L'administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables provenant des études cliniques et de l'expérience après commercialisation avec l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et chacun des composants individuels dans des associations d'antirétroviraux figurent dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organes, par fréquence et par composant de l'association fixe auquel les effets indésirables sont imputables. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ou rare (? 1/10 000, 1/1 000).

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

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

Fréquent : Anorexie

Peu fréquent :	Sécheresse buccale Incohérence du discours Augmentation de l'appétit Diminution de la libido Myalgie

Tableau 2 : Effets indésirables associés à l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil listés par composants de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil aux quels les effets indésirables sont imputables

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

	Association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabine**	**Ténofovir disoproxil**
Très fréquent		Céphalées	Sensations vertigineuses
Fréquent	Troubles cérébelleux de la coordination et de l'équilibre[3], somnolence (2,0 %)[3], céphalées (5,7 %)[3], trouble de l'attention (3,6 %)[3], sensations vertigineuses (8,5 %)[3]	Sensations vertigineuses	Céphalées
Peu fréquent	Convulsion[3], amnésie[3], troubles de la pensée[3], ataxie[3], troubles de la coordination[3], agitation[3], tremblements		
Affections oculaires :			
Peu fréquent	Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe :			
Peu fréquent	Acouphènes, vertiges		
Affections vasculaires :			
Peu fréquent	Bouffées vasomotrices		
Affections gastro-intestinales :			
Très fréquent		Diarrhées, nausées	Diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent	Diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées	Augmentation de l'amylase y compris de l'amylase pancréatique, augmentation de la lipase sérique, vomissements, douleur abdominale, dyspepsie	Douleur abdominale, distension abdominale, flatulence
Peu fréquent	Pancréatite		Pancréatite
Affections hépatobiliaires :			

	Association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabine**	**Ténofovir disoproxil**
Fréquent	Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase (GGT)	Augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou augmentation du taux sérique d'ALAT, hyperbilirubinémie	Augmentation du taux de transaminases
Peu fréquent	Hépatite aiguë		
Rare	Insuffisance hépatique[3,4]		Stéatose hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :			
Très fréquent	Rash (modéré à sévère, 11,6 %, tous les grades, 18 %)[3]		Rash
Fréquent	Prurit	Éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculo-papuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)[1]	
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe[3], rash sévère (1 %)	Angiœdème[4]	
Rare	Dermatite photo-allergique		Angiœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques :			
Très fréquent		Augmentation de la créatine kinase	
Peu fréquent			Rhabdomyolyse[2], faiblesse musculaire[2]

	Association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil		
	Efavirenz	**Emtricitabine**	**Ténofovir disoproxil**
Rare			Ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures)[2,4], myopathie[2]
Affections du rein et des voies urinaires :			
Peu fréquent			Augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi
Rare			Insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë)[4], diabète insipide néphrogénique
Affections des organes de reproduction et du sein :			
Peu fréquent	Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :			
Très fréquent			Asthénie
Fréquent	Fatigue	Douleur, asthénie	

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

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

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

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

Description de certains effets indésirables

Rash :

Dans les études cliniques avec l'éfavirenz, les rashs ont été généralement de type maculo-papuleux d'intensité légère à modérée, et apparaissent lors des deux premières semaines du traitement par l'éfavirenz. Chez la plupart des patients, ces rashs ont disparu au bout d'un mois malgré la poursuite de l'éfavirenz. Il est possible de réadministrer EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA après une interruption du

traitement pour cause de rash. Il est recommandé d'utiliser des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes appropriés lors de la reprise d'EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL TEVA.

Symptômes psychiatriques :

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

Symptômes affectant le système nerveux :

Les symptômes affectant le système nerveux sont fréquents avec l'éfavirenz, l'un des composants d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA. Dans les études cliniques contrôlées avec l'éfavirenz, des symptômes affectant le système nerveux d'intensité modérée à sévère ont été observés chez 19 % (intensité sévère 2 %) des patients ; 2 % des patients ont interrompu leur traitement en raison de ces symptômes. Ils apparaissent généralement durant les deux premiers jours du traitement avec l'éfavirenz et disparaissent souvent après les 2 à 4 premières semaines de traitement. Ils peuvent survenir plus fréquemment lorsqu'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA est pris concomitamment avec de la nourriture, du fait d'une possible augmentation des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 5.2). La prise au coucher semble améliorer la tolérance à ces symptômes (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique avec l'éfavirenz :

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

Insuffisance rénale :

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

Acidose lactique :

Des cas d'acidose lactique ont été rapportés avec le ténofovir disoproxil seul ou en association avec d'autres antirétroviraux. Les patients présentant des facteurs de prédisposition tels qu'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh-Turcotte, Classe C) (voir rubrique 4.3) ou les patients recevant un traitement concomitant connu pour induire une acidose lactique ont un risque accru de présenter une acidose lactique sévère au cours d'un traitement par ténofovir disoproxil, y compris avec des issues fatales.

Paramètres métaboliques :

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

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le

moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose :

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

Population pédiatrique

Les données de sécurité actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Autres populations particulières

Personnes âgées :

L'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction hépatique ou rénale diminuée. L'administration d'EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Le ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère traités par EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients VIH co-infectés par le VHB ou le VHC :

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

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement :

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, Antiviraux utilisés en association pour le traitement des infections à VIH, code ATC : J05AR06.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

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

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

Électrophysiologie cardiaque

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

Activité antivirale *in vitro*

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

spécifique de la souche contre le VIH-2 et une activité antivirale contre le VHB.

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

Résistance

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

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

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

Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 mutations associées aux analogues de la thymidine (TAM) comprenant une substitution soit M41L, soit L210W de la TI, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le ténofovir disoproxil.

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

Au cours des 144 semaines :

- La mutation M184V/I est survenue pour 2 isolats sur 19 (10,5 %) analysés, provenant de patients du groupe éfavirenz+emtricitabine+ténofovir disoproxil, et pour 10 isolats sur 29 (34,5 %) analysés provenant du groupe éfavirenz+lamivudine/zidovudine (p 0,05, test exact de Fisher comparant le groupe emtricitabine+ténofovir disoproxil au groupe lamivudine/zidovudine parmi tous les patients).

- Aucun des virus analysés ne contenait les mutations K65R ou K70E.

- Une résistance génotypique à l'éfavirenz, avec de façon prédominante la mutation K103N, s'est développée pour les virus de 13 patients sur 19 (68 %) du groupe éfavirenz+emtricitabine+ ténofovir disoproxil, et pour les virus de 21 patients sur 29 (72 %) du groupe éfavirenz+lamivudine/zidovudine. Le tableau 3 résume le développement de mutation de résistance.

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

	Efavirenz+emtricitabine+ ténofovir disoproxil (N = 244)		**Efavirenz+lamivudine/zidovudine (N = 243)**	
Analyse des résistances à la semaine 144	19		31	
Génotypes sous traitement	19	(100 %)	29	(100 %)
Résistances à l'éfavirenz[1]	13	(68 %)	21	(72 %)
K103N	8	(42 %)	18*	(62 %)
K101E	3	(16 %)	3	(10 %)
G190A/S	2	(10,5 %)	4	(14 %)
Y188C/H	1	(5 %)	2	(7 %)
V108I	1	(5 %)	1	(3 %)
P225H	0		2	(7 %)
M184V/I	2	(10,5 %)	10*	(34,5 %)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs[2]	0		2	(7 %)

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

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

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

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude GS-01-934, dans laquelle les patients ont reçu l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil à jeun, 3 cas supplémentaires de résistance ont été observés. Les 3 patients avaient tous reçu préalablement une association fixe de lamivudine et zidovudine et de l'éfavirenz pendant 144 semaines avant de changer pour un traitement par l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil. Deux patients présentant un rebond virologique confirmé ont développé des substitutions associées à une résistance à l'éfavirenz, dont les substitutions de la transcriptase inverse K103N, V106V/I/M et Y188Y/C à la semaine 240 (96 semaines sous l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil) et 204 (60 semaines sous l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil).

Un troisième patient présentait à l'entrée dans la phase d'extension de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil des substitutions préexistantes associées à une

résistance à l'éfavirenz et la substitution de la transcriptase inverse M184V associée à une résistance à l'emtricitabine. Ce patient a présenté une réponse virologique suboptimale, et a développé les substitutions K65K/R, S68N et K70K/E associées à une résistance aux INTI à la semaine 180 (36 semaines sous l'association fixe d'éfavirenz/ emtricitabine/ténofovir disoproxil).

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

Efficacité et sécurité clinique

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

L'étude AI266073 était une étude clinique, en ouvert, randomisée de 48 semaines menée sur des patients infectés par le VIH, comparant l'efficacité de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ ténofovir disoproxil à celle d'un traitement antirétroviral associant au moins deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), mais toutefois pas un traitement contenant tous les composants (éfavirenz, emtricitabine et ténofovir disoproxil). L'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil a été administrée à jeun (voir rubrique 4.2). Les patients n'avaient jamais présenté d'échec virologique lors d'un traitement antirétroviral antérieur, n'avaient pas de mutations du VIH-1 connues conférant une résistance à l'un des trois composants de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil, et étaient virologiquement contrôlés depuis au moins trois mois à l'initiation du traitement par l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ ténofovir disoproxil. Les patients devaient soit changer pour un traitement par l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (N = 203), soit poursuivre leur traitement antirétroviral en cours (N = 97). Les données recueillies sur 48 semaines ont montré que les niveaux élevés de contrôle virologique, comparables à ceux observés avec le traitement original, étaient maintenus chez les patients ayant changé leur traitement pour l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (voir tableau 4).

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

Critère	Groupe de traitement

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

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

M : Données Manquantes

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

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

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

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

Traitement antérieur par les composants de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (N = 299)	Traitement antérieur à base d'INNTI (N = 104)	Traitement antérieur à base d'IP (N = 34)

98,9 % (0,6 %)	98,0 % (1,4 %)	93,4 % (4,5 %)
[96,8 %, 99,7 %]	[92,3 %, 99,5 %]	[76,2 %, 98,3 %]

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

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

L'expérience clinique limitée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB suggère que le traitement par l'emtricitabine ou le ténofovir disoproxil dans le cadre d'une association antirétrovirale ayant pour objectif le contrôle de l'infection par le VIH résulte également en une réduction du taux d'ADN du VHB (réductions respectives de 3 $\log_{10}$ et de 4 à 5 $\log_{10}$) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Paramètres	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabine (n = 45)			Ténofovir disoprox (n = 45)	
	Test	Référence	GMR (%) (IC à 90 %)	Test	Référence	GMR (%) (IC à 90 %)	Test	Référence
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)
$ASC_{0\text{-last}}$ (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)
ASC_{inf} (ng? h/mL)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)
$T_{1/2}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)

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

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

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

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

Absorption

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

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

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

Effet de la nourriture

L'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil n'a pas été évaluée en présence de nourriture.

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

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

Distribution

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

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

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

Biotransformation

Des études réalisées chez l'Homme et des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'éfavirenz était principalement métabolisé par le système du CYP en métabolites hydroxylés avec glucuronidation ultérieure de ces métabolites hydroxylés. Ces métabolites sont essentiellement inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2B6 sont les principales isozymes responsables du métabolisme de l'éfavirenz et que ce dernier inhibe les isozymes 2C9, 2C19 et 3A4 du CYP. Dans des études *in vitro*, l'éfavirenz n'a pas inhibé le CYP2E1 et a inhibé les CYP2D6 et CYP1A2 uniquement à des concentrations bien supérieures à celles obtenues cliniquement.

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

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

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose).

Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP. Ni l'emtricitabine ni le ténofovir n'ont inhibé *in vitro* le métabolisme médié par chacune des principales isozymes du CYP humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase, l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Elimination

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

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

Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans les urines après administration intraveineuse. La clairance apparente du ténofovir a été estimée à environ 307 mL/min. La clairance rénale a été estimée à environ 210 mL/min, ce qui est supérieur au taux de filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la

sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Age

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

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

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

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

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

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

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

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

rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Efavirenz :

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

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

Les études de carcinogénicité chez les souris mâles et chez les rats mâles et femelles se sont révélées négatives.

Des études de toxicité sur la reproduction ont révélé une augmentation des résorptions fœtales chez le rat. Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates et de lapines traitées par l'éfavirenz. Cependant, des malformations ont été observées chez 3 des 20 fœtus/nouveau-nés de singes cynomolgus traités par éfavirenz ayant reçu des doses entraînant des

concentrations plasmatiques en éfavirenz similaires à celles observées chez l'homme. Une anencéphalie et une anophthalmie unilatérale avec hypertrophie secondaire de la langue ont été observées chez un fœtus et une microphthalmie a été décelée chez un deuxième fœtus, tandis qu'un troisième a présenté une fente palatine.

Emtricitabine :

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

Ténofovir disoproxil :

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

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

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

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

Association d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil :

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, mannitol (E421), hyprolose, hyprolose, faiblement substituée, poloxamère 407, F127, crospovidone, hypromellose, huile végétale hydrogénée, fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage Opadry II 85F240144 ROSE

Poly(alcool vinylique) - partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, carmin (E120).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquette : A conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Flacon : A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes

10, 30, 90 comprimés pelliculés sous plaquette (OPA/Alu/PE+déshydratant– Alu/PE) et 30 x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/Alu/PE+ déshydratant – Alu/PE)

Flacons (PEHD) munis d'une fermeture de sécurité enfant

30 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) blanc muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène, contenant un déshydratant.

Conditionnement multiple de 90 (3 boites de 30) comprimés pelliculés en flacon (PEHD) blanc muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène, contenant un déshydratant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 961 3 0 : 30 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PE+ déshydratant - Alu/PE).

- 34009 300 961 4 7 : 30 x 1 comprimé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/Alu/PE+ déshydratant - Alu/PE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle.