

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofoviridisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofoviridisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. filmomhulde tabletten zijn blauwe, ovale, biconvexe tabletten met een afmeting van 20 mm x 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. is geïndiceerd voor gebruik in antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen: Eén tablet, eenmaal daags.

Er zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine en tenofoviridisoproxil verkrijgbaar voor de behandeling van HIV-1-infectie als het gebruik van een van de componenten van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. gestaakt moet worden of de dosis hiervan moet worden aangepast. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Wanneer een dosis Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. is overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen is bemerkt, moet Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. zo snel mogelijk worden ingenomen en moet het normale doseringsschema worden hervat. Als een dosis Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. is overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen is bemerkt en het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de overgeslagen dosis niet meer worden ingenomen en moet het gebruikelijke doseringsschema worden hervat. In geval van braken binnen 1 uur na het innemen van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. moet een nieuwe tablet worden ingenomen. In geval van braken meer dan 1 uur na het innemen van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. mag geen tweede dosis worden ingenomen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen: Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis: Emtricitabine en tenofovir worden via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan emtricitabine en tenofovir neemt toe bij personen met renale disfunctie (zie rubrieken 4.4. en 5.2). Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. dient bij personen met een creatinineklaring (CrCl) < 80 ml/min alleen te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Zie tabel 1.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor personen met een nierfunctiestoornis

	Behandeling van HIV-1-infectie
Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50-80 ml/min)	Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil eenmaal daags (zie rubriek 4.4).
Matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-49 ml/min)	Toediening van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. om de 48 uur wordt aanbevolen op basis van modellering van de farmacokinetische gegevens van een enkele dosis voor emtricitabine en tenofovirdisoproxil bij niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen met uiteenlopende mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).
Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) en patiënten met hemodialyse	Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. wordt niet aanbevolen omdat de combinatietablet een passende dosisverlaging onmogelijk maakt.

Leverfunctiestoornis: Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Orale toediening. Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. dient bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen.

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. -tabletten kunnen worden opgelost in ongeveer 100 ml water, sinaasappelsap of druivensap en onmiddellijk worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

HIV-overdracht: Hoewel is aangetoond dat effectieve virale onderdrukking met een antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht aanzienlijk vermindert, kan een resterend risico niet worden uitgesloten. Er dienen voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van overdracht overeenkomstig de nationale richtlijnen te worden getroffen.

Patiënten met HIV-1 met mutaties

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. dient vermeden te worden bij reeds eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met HIV-1 dat de K65R-mutatie bevat (zie rubriek 5.1).

Patiënten met infectie met hepatitis B- of C-virus

Met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met chronische hepatitis B of C die een antiretrovirale behandeling krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale ongewenste hepatische reacties. Artsen dienen de huidige richtlijnen voor HIV-behandeling te raadplegen voor behandeling van HIV-infecties bij patiënten met gelijktijdige infectie met hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV). Raadpleeg in geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C tevens de relevante

samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Zie ook onder *Gebruik met ledipasvir en sofosbuvir* hieronder.

Tenofovir (disoproxil) is geïndiceerd voor de behandeling van HBV en voor emtricitabine is activiteit tegen HBV aangetoond in farmacodynamische onderzoeken, maar de veiligheid en werkzaamheid van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil zijn niet specifiek vastgesteld voor patiënten met een chronische HBV-infectie.

Stoppen van de behandeling met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. bij patiënten geïnfecteerd met HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met HBV-infectie die stoppen met de behandeling met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. dienen gedurende ten minste enige maanden middels klinisch en laboratoriumvervolgonderzoek na het stoppen van de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden. Indien passend kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden, omdat exacerbatie van hepatitis na stopzetting van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil zijn niet vastgesteld bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening. De farmacokinetiek van tenofovir is onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis en dosisaanpassing is niet noodzakelijk. De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Op grond van de minimale metabolisering in de lever en de renale eliminatieroute voor emtricitabine is het onwaarschijnlijk dat voor Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. een dosisaanpassing noodzakelijk zou zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2. en 5.2).

Met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als bij dergelijke patiënten een verslechtering van de leverziekte duidelijk wordt, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gevolgen voor de nieren

Emtricitabine en tenofovir worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren door een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.8).

Voordat wordt begonnen met het gebruik van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. voor de behandeling van HIV-1-infectie wordt aangeraden om bij iedereen de creatinineklaring te berekenen. Bij personen zonder risicofactoren voor een nierziekte wordt aanbevolen de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te controleren na twee tot vier weken gebruik, na drie maanden gebruik en daarna elke drie tot zes maanden.

Bij personen met risico op een nierziekte moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Zie ook onder *Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen* hieronder.

Indien het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring tot < 50 ml/min afgenomen is bij een patiënt die met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. wordt behandeld, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van het glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Bij patiënten met een afname van de creatinineklaring naar < 50 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient onderbreking van de behandeling met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. overwogen te worden. Onderbreking van de behandeling met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

De veiligheid voor de nieren met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil is alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min). Aanbevolen wordt om bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een creatinineklaring van 30-49 ml/min het doseringsinterval aan te passen (zie rubriek 4.2). Beperkte gegevens afkomstig van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en kan leiden tot verhoogde toxiciteit en mogelijk tot een ontoereikende respons. Bovendien werd in een klein klinisch onderzoek bij een subgroep patiënten met een creatinineklaring tussen 50 en 60 ml/min die elke 24 uur

tenofoviridisoproxil in combinatie met emtricitabine ontvingen, een 2-4 keer hogere blootstelling aan tenofovir en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 5.2). Daarom is een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's noodzakelijk wanneer Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. wordt gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van < 60 ml/min en dient de nierfunctie zorgvuldig te worden bewaakt. Daarnaast dient de klinische respons op de behandeling nauwlettend geobserveerd te worden bij patiënten aan wie Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. met een verlengd doseringsinterval wordt gegeven. Het gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, omdat geen passende verlagingen van de dosis bereikt kunnen worden met de combinatietablet (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Effecten op de botten

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

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

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

Gewicht en metabole parameters

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

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

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

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige

immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van ‘Graves’) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van HIV-infecties blijven ontwikkelen en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met HIV-geassocieerde aandoeningen.

Osteonecrose

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

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. en nefrotoxische middelen onvermijdbaar is, dient de nierfunctie wekelijks gecontroleerd te worden.

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of meerdere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die tenofoviridisoproxil kregen in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer. Bij deze patiënten is zorgvuldige bewaking van de nierfunctie noodzakelijk (zie rubriek 4.5). Bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamide of andere cytidine-analogen bevatten, zoals lamivudine (zie rubriek 4.5). Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

Gebruik met ledipasvir en sofosbuvir

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofoviridisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofoviridisoproxil en een farmacokinetische ‘booster’ (ritonavir of cobicistat).

De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen van deze gelijktijdige toediening, met name bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir gelijktijdig met tenofoviridisoproxil en een gebooste HIV-proteaseremmer gebruiken, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil.

Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine:

Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen omdat dit resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine waardoor het risico op didanosinegerelateerde bijwerkingen

mogelijk toeneemt (zie rubriek 4.5). Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is in verband gebracht met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofoviridisoproxiltherapie toegediend, is in verband gebracht met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties.

Tripel nucleosiden therapie

Er is melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten wanneer tenofoviridisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine bij eenmaaldaagse toediening. Er bestaat qua structuur een nauwe overeenkomst tussen lamivudine en emtricitabine en er zijn overeenkomsten in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van deze twee middelen. Derhalve kunnen dezelfde problemen worden waargenomen als Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. wordt toegediend met een derde nucleoside-analoog.

Ouderen

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet bestudeerd bij personen ouder dan 65 jaar. Bij personen ouder dan 65 jaar is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. aan ouderen.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel derhalve niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

De *steady-state* farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir bleef onveranderd bij gelijktijdige toediening van emtricitabine en tenofoviridisoproxil *versus* toepassing van elk geneesmiddel afzonderlijk.

In vitro en klinische farmacokinetische interactie-onderzoeken hebben aangetoond dat het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van emtricitabine en tenofoviridisoproxil met andere geneesmiddelen laag is.

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamide of andere cytidine-analogen zoals lamivudine bevatten (zie rubriek 4.4). Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

Didanosine: Gelijktijdige toediening van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. en didanosine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4 en tabel 2).

Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen: Aangezien emtricitabine en tenofovir voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de serumconcentraties van emtricitabine, tenofovir en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Andere interacties

Interacties tussen Emtricitabine/tenofovirdisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelenproducten worden hieronder weergegeven in tabel 2 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.” en eenmaal daags als “q.d.”). Voor zover beschikbaar, zijn 90%-betrouwbaarheidsintervallen tussen haakjes weergegeven.

Tabel 2: Interacties tussen de afzonderlijke component(en) van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 tot ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 tot ↑ 66)	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
NRTI's		
Didanosine/Tenofovirdisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60%	Gelijktijdige toediening van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. en

	<p>van de systemische blootstelling aan didanosine, waardoor het risico op didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld.</p> <p>Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.</p>	<p>didanosine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).</p>
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lamivudine/ Tenofovirdisoproxil	<p>Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% tot ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 tot ↓ 12) C_{min}: NB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 tot ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 tot ↑ 108) C_{min}: NB</p>	<p>Lamivudine en Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).</p>
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 2) C_{min}: NB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 tot ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 tot ↑ 22) C_{min}: NB</p>	<p>Dosisaanpassing van efavirenz is niet nodig.</p>
ANTI-INFECTIVA		
Antivirale middelen tegen hepatitis B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/ Tenofovirdisoproxil	<p>Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 tot ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 0) C_{min}: NB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 tot ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 tot ↑ 6) C_{min}: NB</p>	<p>Adefovirdipivoxil en Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).</p>
Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 tot ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 tot ↑ 84)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige</p>

(300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>C_{\min}: ↑ 118% (↑ 91 tot ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 42% (↑ 34 tot ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 63% (↑ 45 tot ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 45% (↑ 27 tot ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{\max}: ↑ 47% (↑ 37 tot ↑ 58) C_{\min}: ↑ 47% (↑ 38 tot ↑ 57)</p>	<p>toediening van tenofovir-disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, versterken. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 tot ↓ 18) C_{\max}: ↓ 37% (↓ 48 tot ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 48% (↑ 34 tot ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{\max}: ↔</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, versterken. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>

	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 tot ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 tot ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 tot ↑ 70)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

	<p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 tot ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 tot ↑ 110)</p>	
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ribavirine/Tenofovirdisoproxil	<p>Ribavirine: AUC: ↑ 26% (↑ 20 tot ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 tot ↑ 1) C_{min}: NB</p>	Er is geen dosisaanpassing van ribavirine noodzakelijk.
Antivirale middelen tegen herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabine	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 tot ↑ 11) C_{min}: NB</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 tot ↑ 1) C_{min}: NB</p>	Er is geen dosisaanpassing van famciclovir noodzakelijk.
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/Tenofovirdisoproxil	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 tot ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 tot ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 tot ↓ 9)</p>	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat/Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil	<p>Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 tot ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 tot ↑ 24) C_{min}: NB</p> <p>Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 tot ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 tot ↑ 6)</p>	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk.
IMMUNOSUPPRESSIVA		

Tacrolimus/ Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 tot ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 tot ↑ 9) C _{min} : NB Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 tot ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 tot ↓ 5) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 tot ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 27) C _{min} : NB	Er is geen dosisaanpassing van tacrolimus noodzakelijk.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon/Tenofovirdisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 tot ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 tot ↑ 14) C _{min} : NB	Er is geen dosisaanpassing van methadon noodzakelijk.

NB = niet berekend

¹ Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperiodes van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.

² De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine en tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch zijn. De resultaten van dieronderzoek met emtricitabine en tenofovirdisoproxil duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Derhalve kan het gebruik van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. tijdens de zwangerschap zo nodig worden overwogen.

Borstvoeding

Het is aangetoond dat emtricitabine en tenofovir in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van emtricitabine en tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Personen die het middel gebruiken, dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met zowel emtricitabine als tenofovirdisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934, zie rubriek 5.1) waren de meest

gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband hielden met emtricitabine en/of tenofoviridisoproxil misselijkheid (12%) en diarree (7%). Het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofoviridisoproxil was in dit onderzoek consistent met voorgaande ervaringen wanneer elk van deze middelen samen met andere antiretrovirale middelen werd toegediend.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring voor met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die ten minste mogelijk verband houden met de behandeling met tenofoviridisoproxil en emtricitabine, worden hierna in tabel 3 genoemd, per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabel 3: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met tenofoviridisoproxil en emtricitabine op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	Emtricitabine	Tenofoviridisoproxil
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>		
Vaak:	neutropenie	
Soms:	anemie ²	
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>		
Vaak:	allergische reactie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>		
Zeer vaak:		hypofosfatemie ¹
Vaak:	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms:		hypokaliëmie ¹
Zelden:		lactatacidose
<i>Psychische stoornissen:</i>		
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen	
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	hoofdpijn	duizeligheid
Vaak:	duizeligheid	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie	abdominale pijn, opgezet buik, flatulentie
Soms:		pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>		
Vaak:	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en/of verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) in serum, hyperbilirubinemie	verhoogde transaminasen
Zelden:		hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:		uitslag
Vaak:	vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) ²	

Soms:	angio-oedeem ³	
Zelden:		angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase	
Soms:		rabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:		osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1,3} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>		
Soms:		verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi
Zelden:		nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis) ³ , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>		
Zeer vaak:		asthenie
Vaak:	pijn, asthenie	

¹ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

² Bij toediening van emtricitabine aan pediatrie patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op.

³ Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen of klinisch onderzoek bij pediatrie HIV-patiënten naar emtricitabine of in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma voor tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan emtricitabine in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n = 1.563) of aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornis: Aangezien Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.4). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Interactie met didanosine: Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt afgeraden aangezien deze resulteert in een stijging van de systemische blootstelling aan didanosine met 40-60%, waardoor het risico op didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt (zie rubriek 4.5). Zelden zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld.

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

Immuunreactiveringssyndroom: Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de

ziekte van ‘Graves’) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. wordt niet aanbevolen voor deze populatie (zie rubriek 4.2).

Andere speciale patiëntgroepen

Personen met een nierfunctiestoornis: Aangezien tenofovirdisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij personen met een nierfunctiestoornis die met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

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

Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling: Bij patiënten met HBV-infectie hebben klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor hepatitis opgeleverd na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR03

Werkingsmechanisme

Emtricitabine is een nucleoside-analoog van cytidine. Tenofovirdisoproxil wordt *in vivo* omgezet in tenofovir, een nucleoside-monofosfaat (nucleotide) analoog van adenosine-monofosfaat. Zowel emtricitabine als tenofovir werken specifiek tegen Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV-1 en HIV-2) en hepatitis B-virus.

Emtricitabine en tenofovir worden gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo respectievelijk emtricitabinetrifosfaat en tenofovirdifosfaat te vormen. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat zowel

emtricitabine als tenofovir volledig gefosforyleerd kunnen worden wanneer deze samen in cellen gecombineerd worden. Emtricitabinetrifosfaat en tenofovirdifosfaat remmen de HIV-1 reverse transcriptase competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft. Zowel emtricitabinetrifosfaat als tenofovirdifosfaat zijn zwakke remmers van DNA-polymerases bij zoogdieren en noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs van toxiciteit voor mitochondria.

Antivirale werking *in vitro*

In vitro werd synergistische antivirale werking waargenomen bij de combinatie van emtricitabine en tenofovir. Er werden additieve tot synergistische effecten waargenomen in combinatieonderzoeken met proteaseremmers en met nucleoside- en non-nucleoside-analoogremmers van HIV reverse transcriptase.

Resistentie

In vitro: Resistentie werd *in vitro* en bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten waargenomen door de ontwikkeling van de M184V/I-mutatie bij emtricitabine of de K65R-mutatie bij tenofovir.

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine behouden. De K65R-mutatie kan ook worden geselecteerd door abacavir of didanosine en resulteert in verminderde gevoeligheid voor deze middelen plus lamivudine, emtricitabine en tenofovir. Tenofovirdisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 dat de K65R-mutatie bevat. Bovendien is een K70E-substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, lamivudine en tenofovir leidt. HIV-1 waarbij drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) aanwezig zijn die ofwel de M41L- of de L210W-mutatie in het reverse transcriptase omvatten, vertoonden verminderde gevoeligheid voor de behandeling met tenofovirdisoproxil.

In vivo – behandeling van HIV-1: Tijdens een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) onder nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten werd genotypering verricht op HIV-1-isolaten in plasma bij alle patiënten met bevestigde HIV RNA > 400 kopieën/ml in week 48, 96 of 144 of op het moment van vroegtijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. In week 144:

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

Klinische gegevens

Tijdens een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) kregen nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten een eenmaal daags regime met emtricitabine, tenofovirdisoproxil en efavirenz (n=255) of tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine en eenmaal daags efavirenz toegediend (n=254). Patiënten in de groep met emtricitabine en tenofovirdisoproxil kregen van week 96 tot week 144 Emtricitabine/tenofovirdisoproxil en efavirenz. In de uitgangssituatie hadden de gerandomiseerde groepen vergelijkbare mediane plasma-HIV-1 RNA-concentraties (5,02 en 5,00 log₁₀ kopieën/ml) en CD4-tellingen (233 en 241 cellen/mm³). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid tijdens dit onderzoek was het bereiken en handhaven van bevestigde HIV-1 RNA-concentraties < 400 kopieën/ml gedurende 48 weken. Secundaire analyses met betrekking tot de werkzaamheid gedurende 144 weken omvatten ook het percentage patiënten met HIV-1 RNA-concentraties < 400 of < 50 kopieën/ml en een verandering in CD4-telling vanaf de uitgangswaarde.

De gegevens voor het primaire eindpunt in week 48 toonden aan dat de combinatie van emtricitabine, tenofovirdisoproxil en efavirenz een superieure antivirale werking had in vergelijking met de vaste combinatie van lamivudine en zidovudine met efavirenz, zoals in tabel 4 is weergegeven. De gegevens voor het secundaire eindpunt in week 144 worden ook in tabel 4 vermeld.

Tabel 4: Gegevens over de werkzaamheid in week 48 en week 144 uit onderzoek GS-01-934, waarbij emtricitabine, tenofoviridisoproxil en efavirenz werden toegediend aan nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met een HIV-1-infectie

	GS-01-934 Behandeling gedurende 48 weken		GS-01-934 Behandeling gedurende 144 weken	
	Emtricitabine+ tenofoviridisoproxil +efavirenz	Lamivudine+ zidovudine+efavirenz	Emtricitabine+ tenofoviridisoproxil +efavirenz*	Lamivudine+ zidovudine+efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopieën/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-waarde	0,002**		0,004**	
% verschil (95% BI)	11% (4% tot 19%)		13% (4% tot 22%)	
HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-waarde	0,021**		0,082**	
% verschil (95% BI)	9% (2% tot 17%)		8% (-1% tot 17%)	
Gemiddelde verandering in CD4-telling vanaf uitgangswaarde (cellen/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-waarde	0,002 ^a		0,089 ^a	
Vershil (95% BI)	32 (9 tot 55)		41 (4 tot 79)	

* Patiënten die emtricitabine, tenofoviridisoproxil en efavirenz kregen, kregen van week 96 tot 144 Emtricitabine/tenofoviridisoproxil plus efavirenz.

** De p-waarde op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel Test gestratificeerd voor de uitgangswaarde van het aantal CD4-cellen

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response

a: Van Elteren-test

Tijdens een gerandomiseerd klinisch onderzoek (M02-418) werden 190 nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde volwassenen behandeld met eenmaal daags toegediende emtricitabine en tenofoviridisoproxil in combinatie met lopinavir/ritonavir die eenmaal of tweemaal daags toegediend werden. In week 48 liet respectievelijk 70% en 64% van patiënten een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml zien bij de eenmaal en tweemaal daagse regimes met lopinavir/ritonavir. De gemiddelde veranderingen in CD4-telling vanaf de uitgangswaarde waren respectievelijk +185 cellen/mm³ en +196 cellen/mm³.

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Emtricitabine/tenofoviridisoproxil in een of meer subgroepen van pediatrische patiënten met HIV-1 infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De bio-equivalentie van één Emtricitabine/tenofoviridisoproxil filmomhulde tablet met één emtricitabine 200 mg harde capsule en één tenofoviridisoproxil 245 mg filmomhulde tablet werd vastgesteld na toediening van één enkele dosis aan nuchtere gezonde proefpersonen. Na orale toediening van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil aan gezonde proefpersonen worden emtricitabine en tenofoviridisoproxil snel geabsorbeerd en tenofoviridisoproxil wordt omgezet in tenofovir. Maximale emtricitabine- en tenofovirconcentraties in serum werden bij nuchtere patiënten binnen 0,5 tot 3,0 uur bereikt. Toediening van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil met voedsel resulteerde in een vertraging van ongeveer drie kwartier bij het bereiken van maximale tenofovirconcentraties en toenamen in tenofovir AUC en C_{max} van ca. 35% resp. 15%, wanneer toegediend met een vetrijke of lichte maaltijd, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. Om de absorptie van tenofovir te optimaliseren, wordt aangeraden om Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bij voorkeur in te nemen met voedsel.

Distributie

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van emtricitabine en tenofovir ongeveer respectievelijk 1,4 l/kg en 800 ml/kg. Na orale toediening van emtricitabine of tenofoviridisoproxil worden emtricitabine en tenofovir uitgebreid verdeeld over het gehele lichaam. *In vitro* binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

Emtricitabine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide diastereomeren (ca. 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (ca. 4% van de dosis). *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat tenofoviridisoproxil noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen. Noch emtricitabine noch tenofovir remde *in vitro* geneesmiddelmetabolisme dat werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie. Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

Eliminatie

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

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

Ouderen

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met emtricitabine of tenofovir bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Geslacht

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir is gelijk bij mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Etniciteit

Er is voor emtricitabine geen klinisch belangrijk farmacokinetisch verschil met betrekking tot etniciteit vastgesteld. De farmacokinetiek van tenofovir is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met Emtricitabine/tenofoviridisoproxil uitgevoerd bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar). De *steady-state* farmacokinetiek van tenofovir is beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde adolescente patiënten (leeftijd 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg en bij 23 met HIV-1 geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar. De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij deze pediatrische patiënten die een dagdosis tenofoviridisoproxil 245 mg oraal of 6,5 mg/kg lichaamsgewicht tenofoviridisoproxil kregen tot een maximale dosis van 245 mg was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die tenofoviridisoproxil 245 mg eenmaal daags kregen. Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met tenofoviridisoproxil bij kinderen jonger dan 2 jaar. Over het algemeen is de farmacokinetiek van emtricitabine bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar) gelijk aan die waargenomen bij volwassenen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornis zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor emtricitabine en tenofovir na gelijktijdige toediening van afzonderlijke preparaten of als Emtricitabine/tenofoviridisoproxil. Farmacokinetische parameters werden voornamelijk vastgesteld na toediening van enkelvoudige doses emtricitabine 200 mg of tenofoviridisoproxil 245 mg aan niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen met nierfunctiestoornis in diverse gradaties. De mate van nierfunctiestoornis werd gedefinieerd volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) (normale nierfunctie indien $\text{CrCl} > 80$ ml/min; lichte nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 50\text{--}79$ ml/min; matig-ernstige nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 30\text{--}49$ ml/min en ernstige nierfunctiestoornis met $\text{CrCl} = 10\text{--}29$ ml/min). De gemiddelde (%CV) emtricitabine-geneesmiddelblootstelling nam toe van 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij proefpersonen met normale nierfunctie tot respectievelijk 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij proefpersonen met lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis. De gemiddelde (%CV) tenofovir-geneesmiddelblootstelling nam toe van 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij proefpersonen met normale nierfunctie tot respectievelijk 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij proefpersonen met lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis. Er wordt vermoed, dat het verhoogde doseringsinterval voor Emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met matig-ernstige nierfunctiestoornis resulteert in hogere plasma-piekconcentraties en lagere C_{\min} -spiegels in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie. Bij proefpersonen met terminale nieraandoening (*End Stage Renal Disease, ESRD*) die hemodialyse nodig hebben, namen tussen twee dialyses de concentraties bij emtricitabine gedurende 72 uur aanzienlijk toe tot 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, en bij tenofovir gedurende 48 uur tot 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$. In een klein klinisch onderzoek werd de veiligheid, de antivirale werking en de farmacokinetiek van tenofoviridisoproxil in combinatie met emtricitabine beoordeeld bij met HIV geïnfecteerde patiënten met nierfunctiestoornis. Bij een subgroep patiënten met een uitgangswaarde van de creatinineklaring tussen 50 en 60 ml/min, die een eenmaal daagse dosering ontvingen, werd een 2-4 maal hogere blootstelling aan tenofovir en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet onderzocht bij personen met leverfunctiestoornis.

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

Aan niet met HIV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir C_{\max} - en $\text{AUC}_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Tenofovirdisoproxil: Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie over tenofovirdisoproxil duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottotoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottotoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden). Bottotoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrie of volwassen patiënten; bottotoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was. Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfoomtest, twijfelachtige resultaten bij een van de stammen die gebruikt werden in de Ames-test, en zwak positieve resultaten in een UDS-test bij primaire hepatocyten van de rat. De resultaten waren echter negatief in een *in vivo* muisbeenmerg-micronucleus-test. Onderzoek naar orale carcinogeniteit bij ratten en muizen duidde alleen op een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen. Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Pregegelatiniseerd zetmeel
Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumstearylfumaraat
Stearinezuur

Filmomhulling:

Hypromellose 5 cP
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 1 maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

HDPE fles

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking

OPA/Al/PE+DES- Aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte: 28 en 84 filmomhulde tabletten.

HDPE fles

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een sluiting van polypropyleen, met geïntegreerd een silicagel droogmiddel.

Verpakkingsgrootte: 30 filmomhulde tabletten (1 x 30) en 90 filmomhulde tabletten (3 x 30).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

Blisterverpakking

28 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/001

84 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/003

Fles

30 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

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

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder (MAH) dient ervoor te zorgen dat alle artsen die naar verwachting bij volwassen patiënten Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. zullen voorschrijven/gebruiken, worden voorzien

van een educatief pakket voor de arts met de Samenvatting van de productkenmerken en een geschikte educatieve brochure zoals hieronder aangegeven:

- Educatieve HIV-nierbrochure

De educatieve HIV-nierbrochure dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Met HIV geïnfecteerde patiënten lopen bij gebruik van producten met tenofovirdisoproxil zoals Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. een hoger risico op een nieraandoening
- Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. dient alleen te worden gebruikt bij patiënten met een nierfunctiestoornis als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's
- Het gebruik van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. tegelijkertijd met of recent na nefrotoxische geneesmiddelen dient te worden vermeden. Indien Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. met nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt, dient de nierfunctie nauwkeurig volgens het aanbevolen schema te worden gecontroleerd
- Voorafgaand aan de start van de behandeling met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. dient de nierfunctie op baseline te worden onderzocht
- Het is van groot belang om tijdens de behandeling met Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. de nierfunctie regelmatig te controleren
- Het aanbevolen schema voor controle van de nierfunctie in het licht van de aanwezigheid dan wel afwezigheid van extra risicofactoren voor een nierfunctiestoornis
- Gebruiksaanwijzingen voor de rekenliniaal voor de creatinineklaring

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (blisterverpakkingen en fles)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofoviridisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofoviridisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE FORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blisterverpakking:

28 filmomhulde tabletten

84 filmomhulde tabletten

Fles:

30 filmomhulde tabletten

90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Fles:

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 1 maand.

Datum van eerste opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Blisterverpakking:

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Fles:

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

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

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

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

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

Blisterverpakking

28 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/001

84 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/003

Fles

30 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKING (OPA/Al/PE+DES-Al folie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil

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

KRKA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 1 maand.
Datum van eerste opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

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

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten Emtricitabine/tenofoviridisoproxil

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel bevat twee werkzame stoffen, *emtricitabine* en *tenofoviridisoproxil*. Beide werkzame stoffen zijn *antiretrovirale* geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van HIV-infectie. Emtricitabine is een *nucleoside reverse-transcriptaseremmer* en tenofovir is een *nucleotide reverse-transcriptaseremmer*. Beiden zijn echter over het algemeen bekend als NRTIs en zij werken door het belemmeren van de normale werking van een enzym (reverse transcriptase) dat voor het virus noodzakelijk is om zich te vermenigvuldigen.

- **Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus 1 (HIV-1)** bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder.
- Dit middel moet altijd gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.
- Dit middel kan toegediend worden in plaats van emtricitabine en tenofoviridisoproxil die afzonderlijk worden gebruikt in dezelfde doses.

Mensen die HIV-positief zijn kunnen nog steeds HIV doorgeven wanneer ze dit geneesmiddel gebruiken, hoewel het risico wordt verminderd met effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Dit geneesmiddel biedt geen genezing van HIV-infectie. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u dit middel gebruikt toch infecties of andere ziektes oploopt die samenhangen met een HIV-infectie.

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

Als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel mag u het **niet gebruiken**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ **Als dit voor u geldt, licht dan uw arts onmiddellijk in.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Als u dit middel gebruikt voor de behandeling van HIV:

- **Dit middel kan uw nieren aantasten.** Voor en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te meten. Licht uw arts in als u een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken nierproblemen aan het licht hebben gebracht. Als u nierproblemen heeft, kan uw arts u adviseren om dit middel niet meer in te nemen of, als u al HIV heeft, om de tabletten minder vaak te nemen. Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen als u een ernstige nierziekte heeft of als u dialyse ondergaat.

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

- **Overleg met uw arts als u een leverziekte, waaronder hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Met HIV geïnfecteerde patiënten die ook een leverziekte hebben (waaronder chronische hepatitis B of C) die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u hepatitis B of C heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is.
- **Zorg dat u weet of u al dan niet met het hepatitis B-virus (HBV) bent geïnfecteerd** voordat u dit middel gaat gebruiken. Als u HBV heeft, is er een ernstig risico op leverproblemen als u stopt met het gebruik van dit middel, onafhankelijk van of u wel of geen HIV heeft. Het is belangrijk om niet te stoppen met het gebruik van dit middel zonder hierover contact op te nemen met uw arts: zie rubriek 3, Stop niet met het innemen van dit middel.
- **Overleg met uw arts als u ouder bent dan 65 jaar.** Dit middel is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.
- **Neem contact op met uw arts als u geen lactose verdraagt** (zie dit middel bevat lactose verderop in deze rubriek).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neem dit middel niet in als u reeds andere geneesmiddelen gebruikt die de werkzame stoffen van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. (emtricitabine en tenofoviridisoproxil) bevatten of als u een ander antiviraal geneesmiddel gebruikt dat tenofoviralfenamide, lamivudine of adefovirdipivoxil bevat.

Gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. met andere geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen: het is vooral belangrijk om uw arts in te lichten als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

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

Als u een ander antiviraal geneesmiddel dat een proteaseremmer wordt genoemd voor de behandeling van HIV gebruikt, kan uw arts bloedtesten laten doen om uw nierfunctie zorgvuldig te controleren.

Het is ook belangrijk om uw arts in te lichten als u ledipasvir/sofosbuvir inneemt voor de behandeling van een hepatitis C-infectie.

Gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. met andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (voor de behandeling van een HIV-infectie): Het gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakt, wanneer geneesmiddelen met tenofoviridisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u met combinaties van tenofovir en didanosine behandeld zult worden.

→ Gebruikt u een of meer van deze geneesmiddelen? **Vertel dat dan aan uw arts.** Gebruikt u naast Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

- Dit middel moet indien mogelijk worden ingenomen met voedsel.

Zwangerschap en borstvoeding

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

- Hoewel er beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij zwangere vrouwen, wordt het gewoonlijk niet gebruikt tenzij het absoluut noodzakelijk is.
- Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden tijdens behandeling met dit middel, moet u een effectieve anticonceptiemethode toepassen om te voorkomen dat u zwanger wordt.
- Als u zwanger wordt of van plan bent om zwanger te worden, vraag dan uw arts naar de mogelijke voordelen en risico's van behandeling met dit middel voor u en uw kind.

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

- **Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met dit middel.** De reden hiervoor is dat de werkzame stoffen in dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk.
- Als u een vrouw met HIV bent, wordt aangeraden om geen borstvoeding te geven om te voorkomen dat het virus via de moedermelk op de baby overgebracht wordt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u dit middel neemt, **bestuur geen auto of ander voertuig** en gebruik geen machines of gereedschap.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

De aanbevolen dosering van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. voor de behandeling van HIV is:

- **Volwassenen:** één tablet per dag. Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. moet indien mogelijk met voedsel worden ingenomen.

Als u moeilijk kunt slikken, kunt u de tablet fijnmaken met behulp van de punt van een lepel. Daarna mengt u het poeder met ongeveer 100 ml (een half glas) water, sinaasappelsap of druivensap, en drinkt u dit onmiddellijk op.

- **Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in.** Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.
- **Uw arts zal Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. voorschrijven met andere antiretrovirale geneesmiddelen.** Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Praat met uw arts als u nog meer vragen heeft over hoe besmetting met HIV of overdragen van HIV op anderen kan worden voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis van dit middel heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd het recipiënt met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit middel overslaat.

- **Als u dit opmerkt binnen 12 uur** na het tijdstip waarop u dit middel gewoonlijk inneemt, neem de tablet dan zo snel mogelijk en bij voorkeur met voedsel in. Neem de volgende dosis vervolgens op het gebruikelijke tijdstip.
- **Als u dit 12 uur of langer** na het gebruikelijke tijdstip voor het innemen van dit middel opmerkt, sla de gemiste dosis dan gewoon over. Wacht en neem de volgende dosis bij voorkeur met voedsel op het gebruikelijke tijdstip in.

Als u minder dan 1 uur na het innemen van dit middel overgeeft, neem dan een nieuwe tablet in. U hoeft geen nieuwe tablet in te nemen, als u meer dan 1 uur na het innemen van dit middel heeft overgegeven.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- Stoppen met de tabletten kan de werkzaamheid verminderen van de anti-HIV-therapie die de arts heeft aanbevolen.

→ **Stop niet met het gebruik van dit middel zonder contact op te nemen met uw arts.**

- **Als u hepatitis B heeft,** is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met dit middel zonder eerst uw arts geraadpleegd te hebben. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling

afgeraden omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, wat levensbedreigend kan zijn.

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Mogelijke ernstige bijwerkingen:

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een zeldzame maar mogelijk levensbedreigende bijwerking. Melkzuuracidose komt vaker voor bij vrouwen, met name bij vrouwen met overgewicht, en bij personen met een leverziekte. De volgende verschijnselen kunnen wijzen op melkzuuracidose:
 - diep, snel ademen
 - slaperigheid
 - misselijkheid, braken
 - buikpijn

→ **Als u vermoedt dat u melkzuuracidose heeft, roep dan onmiddellijk medische hulp in.**

- **Tekenen van een ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een gevorderde HIV-infectie (AIDS) en een voorgeschiedenis van opportunistische infecties (infecties die optreden bij mensen met een zwak afweersysteem) kunnen tekenen en symptomen van ontsteking van vorige infecties al snel na het begin van de anti-HIV-behandeling optreden. Men denkt dat deze symptomen het gevolg zijn van een verbetering in de afweerreactie van het lichaam, waarmee het lichaam infecties kan bestrijden die zonder duidelijke symptomen mogelijk al aanwezig waren.
- **Auto-immuunziekten**, waarbij het afweersysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt, kunnen ook optreden nadat u bent begonnen met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van een HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het begin van de behandeling optreden. Let op symptomen van infectie of andere symptomen zoals:
 - spierzwakte
 - zwakte die in de handen en voeten begint en zich in de richting van de romp uitbreidt
 - hartkloppingen, beven of hyperactiviteit

→ **Roep onmiddellijk medische hulp in als u deze of andere symptomen van een ontsteking of infectie opmerkt.**

Mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden)

- diarree, braken, misselijkheid
- duizeligheid, hoofdpijn
- uitslag
- zich zwak voelen

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed
- verhoogd creatinekinase

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij hoogstens 1 op de 10 mensen optreden)

- pijn, buikpijn
- slapeloosheid, abnormale dromen
- problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden, opgeblazen gevoel, winderigheid
- uitslag (waaronder rode vlekken of plekken soms met blaarvorming en opzwellen van de huid), die een allergische reactie kan zijn, jeuk, veranderingen van huidskleur waaronder vlekvormig donker worden van de huid
- andere allergische reacties zoals piepende ademhaling, opzwellen of een licht gevoel in het hoofd

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- laag aantal witte bloedlichaampjes (door een verlaagd aantal witte bloedlichaampjes kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- verhoogd gehalte triglyceriden (vetzuren), verhoogde kleurstof van de gal in het bloed of verhoogde bloedsuiker
- problemen met lever en alvleesklier

Soms voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij hoogstens 1 op de 100 mensen optreden)

- pijn in de onderbuik (buik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel
- bloedarmoede (verlaagd aantal rode bloedlichaampjes)
- afbraak van spierweefsel, spierpijn of -zwakte, die het gevolg kunnen zijn van beschadiging van de tubulussellen van de nieren

Onderzoeken kunnen ook aantonen:

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatinine in uw bloed
- veranderingen in uw urine

Zelden voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 mensen optreden)

- melkzuuracidose (zie *Mogelijke ernstige bijwerkingen*)
- vervetting van de lever
- gele huid of ogen, jeuk of pijn in de onderbuik (buik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- nierontsteking, veel moeten plassen en dorstgevoel, nierfalen, beschadiging van de tubulussellen van de nieren
- zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken)
- rugpijn veroorzaakt door nierproblemen

Beschadiging van de tubulussellen van de nieren kan de afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed tot gevolg hebben.

→ **Als u een van de hierboven vermelde bijwerkingen opmerkt of als u veel last krijgt van een bijwerking**, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die gecombineerde antiretrovirale geneesmiddelen innemen zoals Emtricitabine/tenofoviridisoproxil kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het

bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere langdurig gebruik van dit type geneesmiddel, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, een zeer zwak afweersysteem en overgewicht. Verschijnselen van osteonecrose zijn:

- stijfheid in de gewrichten
- pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
- moeilijk kunnen bewegen

→ **Laat het uw arts weten als u een of meer van deze symptomen opmerkt.**

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Blisterverpakking

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Fles

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 1 maand.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn emtricitabine en tenofovirdisoproxil. Elke tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).
- De andere stoffen in dit middel zijn
Tabletkern: pregegelatiniseerd zetmeel, croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumstearylfumaraat, stearinezuur.
Filmomhulling: hypromellose 5 cP, titaniumdioxide (E171), macrogol, indigokarmijn-aluminiumpigment (E132). Zie rubriek 2 “Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. bevat lactose”.

Hoe ziet Emtricitabine/tenofoviridisproxil Krka d.d. eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Emtricitabine/tenofoviridisproxil Krka d.d. filmomhulde tabletten zijn blauwe, ovale, aan twee zijden bolle tabletten met een afmeting van 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/tenofoviridisproxil Krka d.d. is verkrijgbaar in kartonnen dozen van 28 en 84 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Emtricitabine/tenofoviridisproxil Krka d.d. is ook verkrijgbaar in flessen met 30 tabletten met een plastic sluiting met geïntegreerd een silicagel droogmiddel ter bescherming van uw tabletten. De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

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