

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 200 mg/245 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (als maleaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 93,6 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Een licht groene, filmomhulde, capsulevormig, biconvex tablet met een afmeting van 19,80 mm x 9,00 mm, met aan de ene kant gegraveerd 'M' en aan de andere kant 'ETD'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van HIV-1-infectie:

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan is geïndiceerd voor gebruik in antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van met HIV-1 geïnfekteerde volwassenen (zie rubriek 5.1).

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan is ook geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnfekteerde adolescenten, met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijnsmiddelen uitsluiten (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Profylaxe vóór blootstelling (pre-exposure prophylaxis, PrEP):

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan is geïndiceerd in combinatie met maatregelen voor veiligere seks als profylaxe vóór blootstelling om het risico op seksueel verworven HIV-1-infectie bij volwassenen en adolescenten met een hoog risico te verminderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

Dosering

Behandeling van HIV bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen:
Eén tablet, eenmaal daags.

Preventie van HIV bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen:
Eén tablet, eenmaal daags.

Er zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine en tenofovirdisoproxil verkrijgbaar voor de behandeling van HIV-1-infectie als het gebruik van een van de componenten van

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan gestaakt moet worden of de dosis hiervan moet worden aangepast. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Wanneer een dosis emtricitabine/tenofovirdisoproxil is overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen is bemerkt, moet emtricitabine/tenofovirdisoproxil zo snel mogelijk worden ingenomen en moet het normale doseringsschema worden hervat. Als een dosis emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil Mylan moet een nieuwe tablet worden ingenomen. In geval van braken meer dan 1 uur na het innemen van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 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).

Volwassenen met een nierfunctiestoornis

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 volwassenen met een nierfunctiestoornis

	Behandeling van HIV-1-infectie	Profylaxe vóór blootstelling
Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50-80 ml/min)	Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags (zie rubriek 4.4).	Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags bij niet met HIV-1 geïnficeerde personen met CrCl 60-80 ml/min. Gebruik wordt niet aanbevolen bij niet met HIV-1 geïnficeerde personen met CrCl < 60 ml/min omdat het niet in deze populatie is bestudeerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
Matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-49 ml/min)	Toediening 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 geïnficeerde proefpersonen met uiteenlopende mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).	Niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.
Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) en patiënten met hemodialyse	Niet aanbevolen omdat de combinatietablet een passende dosisverlaging onmogelijk maakt.	Niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis:

Niet aanbevolen voor gebruik bij personen jonger dan 18 jaar met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

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/tenofoviridisoproxil bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Orale toediening. Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan dient bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen.

De filmomhulde tablet kan 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik als profylaxe vóór blootstelling bij personen met onbekende of positieve HIV-1-status.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 van HIV door geïnfecteerde personen overeenkomstig de nationale richtlijnen te worden getroffen.

Patiënten met HIV-1 met mutaties

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

Algemene strategie ter voorkoming van HIV-1-infectie

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet altijd effectief voor preventie van het oplopen van HIV-1. Het is niet bekend hoeveel tijd er moet verstrijken voordat de door emtricitabine/tenofoviridisoproxil geboden bescherming van kracht wordt.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil mag alleen worden gebruikt als voor profylaxe vóór blootstelling als onderdeel van een algemene strategie ter preventie van HIV-1-infectie, die tevens het gebruik van andere maatregelen ter preventie van HIV-1 omvat (bijv. consequent en correct gebruik van condooms, bekendheid met de HIV-1-status, regelmatig onderzoek op andere seksueel overdraagbare infecties).

Risico op resistentie met niet-gedetecteerde HIV-1-infectie

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil mag alleen worden gebruikt om het risico op het oplopen van HIV-1 te verminderen bij personen waarvan is vastgesteld dat ze HIV-1-negatief zijn (zie rubriek 4.3). Als emtricitabine/tenofoviridisoproxil als onderdeel van profylaxe vóór blootstelling wordt gebruikt moet HIV-negativiteit regelmatig opnieuw worden bevestigd (bijv. ten minste om de 3 maanden) met een gecombineerde antigeen/antilichaamtest.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil op zich vormt geen compleet regime voor de behandeling van HIV-1, en er zijn HIV-1-resistente mutaties ontstaan bij personen met een niet-gedetecteerde HIV-1-infectie die alleen emtricitabine/tenofoviridisoproxil gebruikten.

In geval van klinische symptomen overeenkomend met een acute virusinfectie en vermoeden van recente (< 1 maand) blootstelling aan HIV-1 moet het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil ten minste een maand lang worden opgeschort en moet de HIV-1-status nogmaals worden bevestigd voordat opnieuw wordt begonnen met gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil als profylaxe vóór blootstelling.

Belang van therapietrouw

De effectiviteit van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij het verminderen van het risico op het oplopen van HIV-1 houdt nauw verband met de therapietrouw, zoals aangetoond aan de hand van meetbare medicatiespiegels in het bloed (zie rubriek 5.1). Niet met HIV-1 geïnfecteerde personen moeten met regelmatige tussenpoze worden gewezen op het belang van het zorgvuldig volgen van het doseringsschema voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil.

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).

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor pre-expositie profylaxe bij patiënten met een HBV- of HCV-infectie zijn niet vastgesteld.

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 of sofosbuvir en velpatasvir* hieronder.

Tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxil zijn niet specifiek vastgesteld voor patiënten met een chronische HBV-infectie.

Stoppen van de behandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxil 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 en botten bij volwassenen

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).

Controle van de nieren

Voordat wordt begonnen met het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan voor de behandeling van HIV-1-infectie of voor gebruik als onderdeel van een profylaxe vóór blootstelling 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.

Maatregelen betreffende de nierfunctie bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten

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 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 overwogen te worden. Onderbreking van de behandeling met emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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/tenofovirdisoproxil 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/tenofovirdisoproxil met een verlengd doseringsinterval wordt gegeven. Het gebruik van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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).

Maatregelen betreffende de nierfunctie bij PrEP

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil is niet onderzocht bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met een creatinineklaring < 60 ml/min en wordt derhalve niet voor gebruik bij deze populatie aanbevolen. Indien het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring tot < 60 ml/min afgenomen is bij een persoon die emtricitabine/tenofovirdisoproxil krijgt als profylaxe vóór blootstelling, 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 personen met een afname van de creatinineklaring tot < 60 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient onderbreking van de behandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil overwogen te worden. Onderbreking van de behandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Effecten op de botten:

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en die in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen) kunnen worden geassocieerd door tenofoviridisoproxil geïnduceerde met proximale niertubulopathie (zie rubriek 4.8).

Tenofoviridisoproxil kan ook een afname in de botmineraaldichtheid (BMD) veroorzaken.

Als botafwijkingen vermoed of vastgesteld worden, dient passend medisch advies ingewonnen te worden.

Behandeling van HIV-1-infectie:

Tijdens een 144 weken durend gecontroleerd klinisch onderzoek (GS-99-903) 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 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 dit onderzoek.

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. Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofoviridisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens van de invloed van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose die een groot risico lopen op fracturen.

Pre-expositie profylaxe

In klinische onderzoeken van niet met HIV-1 geïnfecteerde personen werd een kleine afname in de BMD waargenomen. In een onderzoek van 498 mannen varieerden de gemiddelde veranderingen tussen aanvang en week 24 voor de BMD van -0,4% tot -1,0% voor het geheel van heupen, wervelkolom, femurhals en trochanter bij mannen die dagelijks emtricitabine/tenofoviridisoproxil als profylaxe kregen (n = 247) vergeleken met placebo (n = 251).

Effecten op de nieren en botten bij pediatrische patiënten

Er zijn onzekerheden in verband met de langetermijneffecten van tenofoviridisoproxil op nieren en botten tijdens de behandeling van HIV-1-infectie bij de pediatrische populatie en de langetermijneffecten op nieren en botten voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij gebruik als pre-expositie profylaxe bij niet-geïnfecteerde adolescenten (zie rubriek 5.1). Bovendien kan de omkeerbaarheid van nefrotoxiciteit na het stoppen met tenofoviridisoproxil voor de behandeling van HIV-1 of na stoppen met emtricitabine/tenofoviridisoproxil als pre-expositie profylaxe niet volledig worden vastgesteld.

Een multidisciplinaire aanpak aanbevolen om per geval een afweging te maken van de voordelen en risico's van het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor de behandeling van HIV-1-infectie

of voor pre-expositie profylaxe, te beslissen omtrent de gepaste controle tijdens de behandeling (met inbegrip van de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van suppletie te overwegen.

Bij gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil als pre-expositie profylaxe dienen personen bij elk bezoek te worden onderzocht om te bepalen of ze nog steeds een hoog risico van HIV-1-infectie lopen. Het risico van HIV-1-infectie moet worden afgewogen tegen de mogelijkheid van effecten op de nieren en de botten bij langdurig gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil.

Effecten op de nieren

In het klinische onderzoek GS-US-104-0352 zijn bijwerkingen op de nieren overeenkomend met proximale niertubulopathie gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Controle van de nieren

De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) moet voorafgaand aan starten met emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor de behandeling van HIV-1 of voor pre-expositie profylaxe worden beoordeeld en tijdens de behandeling worden gecontroleerd, net als bij volwassenen (zie boven).

Maatregelen betreffende de nierfunctie

Bij alle pediatrische patiënten die emtricitabine/tenofoviridisoproxil krijgen, moet de nierfunctie bij een bevestigd serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) binnen één week opnieuw worden beoordeeld, met inbegrip van metingen van de bloedglucosespiegel, kaliumconcentratie in het bloed en glucoseconcentratie in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Bij vermoedelijke of gedetecteerde nierafwijkingen moet een nefroloog worden geraadpleegd om onderbreking van het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil te overwegen. Onderbreking van het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil moet ook worden overwogen in het geval van progressieve afname van de nierfunctie wanneer geen andere oorzaak is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening en risico van nefrotoxiciteit

Hier gelden dezelfde aanbevelingen als bij volwassenen (zie Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen hieronder).

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). De behandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil mag niet worden gestart bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis en moet worden stopgezet bij pediatrische patiënten die tijdens de behandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil een nierfunctiestoornis ontwikkelen.

Effecten op de botten

Gebruik van tenofoviridisoproxil kan een afname in BMD veroorzaken. De effecten van met tenofoviridisoproxil verbonden veranderingen in BMD op de botgezondheid op de lange termijn en het toekomstig fractuurrisico zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Indien er bij pediatrische patiënten botafwijkingen worden gedetecteerd of vermoed bij gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil, moet een endocrinoloog en/of nefroloog worden geraadpleegd.

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

Opportunistische infecties

Met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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 corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten 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 moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik met nefrotoxische middelen onvermijdbaar is, dient de nierfunctie wekelijks gecontroleerd te worden.

Gezamenlijk 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 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 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 dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

Gebruik met ledipasvir en sofosbuvir, sofosbuvir en velpatasvir of sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofoviridisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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 van tenofoviridisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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 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 aan ouderen.

Hulpstoffen

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel derhalve niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Omdat emtricitabine/tenofoviridisoproxil vaste dosiscombinatie tabletten zowel emtricitabine en tenofoviridisoproxil bevatten, kunnen interacties die met elk van deze middelen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van de vaste dosiscombinatie 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 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 dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

Didanosine: Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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 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 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/tenofoviridisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelproducten 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 emtricitabine/tenofoviridisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10) 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, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (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, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (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, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
NRTI's		
Didanosine/ Tenofoviridisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviridisoproxil en didanosine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Door stijging van de systemische blootstelling aan didanosine nemen didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk toe. Zelden zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine in 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. werkzaam) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofoviridisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Lamivudine/ Tenofoviridisoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% tot ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 tot ↓ 12) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 tot ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 tot ↑ 108) C _{min} : NB	Lamivudine en emtricitabine/tenofoviridisoproxil mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Efavirenz/ Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 tot ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 2) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 tot ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 tot ↑ 22) C _{min} : NB	Dosisaanpassing van efavirenz is niet nodig.
ANTI-INFECTIVA		
Antivirale middelen tegen hepatitis B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 tot ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 0) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 tot ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 tot ↑ 6) C _{min} : NB	Adefovirdipivoxil en emtricitabine/tenofoviridisoproxil mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus (HCV)		

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 tot ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 tot ↑ 84) 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>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. 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>
<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>	<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}: ↔</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. 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>

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
	<p>C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 tot ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 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/Tenofoviridisoproxil (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 gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofoviridisoproxil (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: ↔</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 tot ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% (↑ 74 tot ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 tot ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 tot ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 tot ↑ 126)	Er is geen dosisaanpassing nodig. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 tot ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 tot ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 tot ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 tot ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 tot ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 tot ↑ 44)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 tot ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 tot ↑ 48)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir 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 (zie rubriek 4.4).</p>

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 tot ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 tot ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 tot ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 tot ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 tot ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 tot ↑ 59)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir 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 (zie rubriek 4.4).</p>

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 tot ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 tot ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 tot ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 tot ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 tot ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir 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 (zie rubriek 4.4).</p>

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 tot ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 tot ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 tot ↑ 79)</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 tot ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine:</p>	Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz bevattende regimes wordt niet aanbevolen.

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)</p>	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 tot ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 tot ↑ 92)</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ribavirine/ Tenofoviridisoproxil	Ribavirine: AUC: ↑ 26% (↑ 20 tot ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 tot ↑ 1) C _{min} : NB	Er is geen dosisaanpassing van ribavirine noodzakelijk.
Antivirale middelen tegen herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 tot ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 tot ↑ 11) C _{min} : NB Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 tot ↑ 1) C _{min} : NB	Er is geen dosisaanpassing van famciclovir noodzakelijk.
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/ Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 tot ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 tot ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 tot ↓ 9)	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat/Ethinylestradiol/ Tenofoviridisoproxil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 tot ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 tot ↑ 24) C _{min} : NB Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 tot ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 tot ↑ 6)	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk.
IMMUNOSUPPRESSIVA		

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/tenofoviridisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Tacrolimus/ Tenofoviridisoproxil/ 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/ Tenofoviridisoproxil	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

N/A = niet van toepassing

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

² De meest voorkomende circulerende metaboliet van sofosbuvir.

³ Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine en tenofoviridisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch zijn. De resultaten van dieronderzoek met emtricitabine en tenofoviridisoproxil duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Derhalve kan het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxil bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine of tenofoviridisoproxil op de vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. 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 tenofoviridisoproxil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HIV-1-infectie: In een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassenen (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.

Profylaxe vóór blootstelling: Er werden geen nieuwe bijwerkingen van emtricitabine/tenofoviridisoproxil gemeld in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken (iPrEx, Partners PrEP) waarin 2.830 niet met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen emtricitabine/tenofoviridisoproxil eenmaal daags ontvingen als onderdeel van profylaxe vóór blootstelling. De patiënten werden voor een mediane periode van respectievelijk 71 weken en 87 weken gevolgd. De meest frequent gemelde bijwerking die voor de emtricitabine/tenofoviridisoproxil-groep in het iPrEx-onderzoek werd gemeld, was hoofdpijn (1%).

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 de componenten van emtricitabine/tenofoviridisoproxil, 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 de individuele componenten van emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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:		lactaatacidose
<i>Psychische stoornissen:</i>		
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen	
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	hoofdpijn	duizeligheid
Vaak:	duizeligheid	hoofdpijn

Frequentie	Emtricitabine	Tenofoviridisoproxil
<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, opgezette 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 bindweefsel-aandoeningen:</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 tenofoviridisoproxil.

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 tenofoviridisoproxil. 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 tenofoviridisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7.319).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornis

Aangezien emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil. Bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofoviridisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofoviridisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met alleen tenofoviridisoproxil of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte of patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze lactaatacidose induceren, hebben een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil, inclusief fatale gevolgen.

Metabole parameters

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

Immuunreacteringsyndroom

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

Osteonecrose

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

Pediatrische patiënten

De beoordeling van bijwerkingen van emtricitabine is gebaseerd op ervaringen in drie pediatrische onderzoeken (n = 169) waarbij niet eerder behandelde (n = 123) en wél eerder behandelde (n = 46) met HIV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar werden behandeld met emtricitabine in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Naast de bij volwassenen gemelde bijwerkingen kwamen anemie (9,5%) en huidverkleuring (31,8%) vaker voor in klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*).

De beoordeling van bijwerkingen van tenofoviridisoproxil is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) bij 184 met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 93) of placebo/actief vergelijkingsmiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten die met tenofoviridisoproxil werden behandeld, kwamen overeen met die welke in klinische onderzoeken met tenofoviridisoproxil bij volwassenen werden gemeld (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

Afnames in BMD zijn bij pediatrische patiënten gemeld. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) waren de BMD Z-scores bij proefpersonen die tenofoviridisoproxil kregen lager dan bij proefpersonen die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen (in de leeftijd van 2 tot 15 jaar) waren BMD Z-scores bij proefpersonen die overschakelden op tenofoviridisoproxil lager dan bij proefpersonen die hun schema met stavudine of zidovudine aanhielden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 89 met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten met een mediane leeftijd van 7 jaar (bereik 2 tot 15 jaar) blootgesteld aan tenofoviridisoproxil gedurende een mediaan van 331 weken. Bij acht van de 89 patiënten (9,0%) werd de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel gestopt wegens bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m². Van hen

ondervonden 3 patiënten gedurende de therapie een klinisch betekenisvolle afname in geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van de behandeling met tenofoviridisoproxil.

Andere speciale patiëntgroepen

Personen met een nierfunctiestoornis: Aangezien tenofoviridisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassenen met een nierfunctiestoornis die emtricitabine/tenofoviridisoproxil krijgen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie: In het onderzoek GS-01-934 was het bijwerkingenprofiel van emtricitabine en tenofoviridisoproxil 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. Tenofoviridisoproxil 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 emtricitabinetrisfosfaat 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. Emtricitabinetrisfosfaat en tenofoviridifosfaat remmen de HIV-1 reverse transcriptase competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft.

Zowel emtricitabinetrisfosfaat als tenofoviridifosfaat 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. Tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil.

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/tenofoviridisoproxil/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+tenofoviridisoproxil 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/tenofoviridisoproxil/efavirenz en in virus van 21/29 (72%) patiënten in de vergelijkingsgroep.

In vivo – profylaxe vóór blootstelling: Plasmamonsters uit 2 klinische onderzoeken van niet met HIV-1 geïnfecteerde proefpersonen (iPrEx en Partners PrEP) werden geanalyseerd op 4 HIV-1-varianten met expressie van aminozuursubstituties (te weten K65R, K70E, M184V en M184I) die in potentie tot resistentie tegen tenofovir of emtricitabine leiden. In klinisch onderzoek iPrEx werden geen HIV-1-varianten met expressie van K65R, K70E, M184V of M184I ten tijde van de seroconversie aangetroffen onder proefpersonen die na inschrijving voor het onderzoek met HIV-1 geïnfecteerd raakten. Bij 3 van de 10 proefpersonen met acute HIV-infectie ten tijde van inschrijving werden M184I- en M184V-mutaties aangetroffen in het HIV van 2 van de 2 proefpersonen in de emtricitabine/tenofoviridisoproxil-groep en 1 van de 8 proefpersonen in de placebogroep.

In het klinisch onderzoek Partners PrEP werden geen HIV-1-varianten met expressie van K65R, K70E, M184V of M184I ten tijde van de seroconversie aangetroffen onder de proefpersonen die tijdens het onderzoek met HIV-1 geïnfecteerd raakten. Bij 2 van de 14 proefpersonen met acute HIV-infectie ten tijde van inschrijving werd de mutatie K65R aangetroffen in het HIV van 1 van de 5 proefpersonen in

de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg en werd de mutatie M184V (in verband gebracht met resistentie tegen emtricitabine) aangetroffen in het HIV van 1 van de 3 proefpersonen in de emtricitabine/tenofoviridisoproxil-groep.

Klinische gegevens

Behandeling van HIV-1-infectie: Tijdens een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) kregen nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten een eenmaal daags regime met emtricitabine, tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil kregen van week 96 tot week 144 emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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, tenofoviridisoproxil 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	
Verskil (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).

Profylaxe vóór blootstelling

In onderzoek iPrEx (CO-US-104-0288) werden emtricitabine/tenofoviridisoproxil of een placebo beoordeeld bij 2.499 niet met HIV-geïnfecteerde mannen (of transgender vrouwen) die seksuele omgang hadden met mannen en van wie werd aangenomen dat ze een hoog risico op HIV-infectie hadden. De proefpersonen werden gedurende 4.237 persoonsjaren gevolgd. Van de kenmerken in de uitgangssituatie wordt een overzicht gegeven in tabel 5.

Tabel 5: Onderzoekspopulatie van onderzoek CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabine/ tenofoviridisoproxil (n = 1251)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (SA)	27 (8,5)	27 (8,6)
Ras, N (%)		
Zwart/Afro-Amerikaans	97 (8)	117 (9)
Blank	208 (17)	223 (18)
Gemengd/anders	878 (70)	849 (68)
Aziatisch	65 (5)	62 (5)
Latijns-Amerikaans, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuele risicofactoren ten tijde van screening		
Aantal partners in voorgaande 12 weken, gemiddeld (SA)	18 (43)	18 (35)
URAI in voorgaande 12 weken, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI met HIV+ (of status onbekend) partner in voorgaande 6 maanden, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Betrokken bij transactionele seks in afgelopen 6 maanden, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partner met bekende HIV+-status in afgelopen 6 maanden, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreactiviteit syfilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumtest herpes simplex virus type 2 infectie, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Leukocytesterase in urine positief, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = onbeschermd receptieve anale geslachtsgemeenschap (*unprotected receptive anal intercourse*)

De incidentie van HIV-seroconversie in de totale groep en in de subgroep die melding maakte van onbeschermd receptieve anale geslachtsgemeenschap staat vermeld in tabel 6. Er was een duidelijk verband tussen de werkzaamheid en de therapietrouw, beoordeeld aan de hand van detectie van geneesmiddelspiegels in plasma of intracellulair in een case-control onderzoek (tabel 7).

Tabel 6: Werkzaamheid in onderzoek CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtricitabine/ tenofoviridisoproxil	P-waarde^a _b
mITT-analyse			
Seroconversies/N	83/1217	48/1224	0,002
Relatieve risicoreductie (95%-BI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI binnen 12 weken voor screening, mITT-analyse			
Seroconversies/N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Relatieve risicoreductie (95%-BI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P-waarden volgens logrank toets. P-waarden voor URAI verwijzen naar de nulhypothese dat er een verschil zou zijn in

werkzaamheid tussen de subgroepen (strata) (URAI, geen URAI).

^b Relatieve risicoreductie berekend voor mITT op basis van incident-seroconversie, d.w.z. optredend in de periode na uitgangssituatie tot eerste bezoek na behandeling (circa 1 maand na laatste verstrekking onderzoeksgeneesmiddel).

Tabel 7: Werkzaamheid en therapietrouw in onderzoek CO-US-104-0288 (iPrEx, gematchte case-control analyse)

Cohort	Geneesmiddel -detectie	Geen geneesmiddel- detectie	Relatieve risico- reductie (2-zijdig 95%-BI) ^a
HIV-positieve proefpersonen	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-negatieve proefpersonen gematchte controle	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Relatieve risicoreductie berekend voor incident (post-baseline) seroconversie van de dubbelblinde behandelperiode en gedurende de follow-up-periode van 8 weken. Alleen monsters van proefpersonen gerandomiseerd naar emtricitabine/tenofovirdisoproxil werden beoordeeld op detecteerbare tenofovirdisoproxil-DP-spiegels in plasma of intracellulair.

In het klinische onderzoek Partners PrEP (CO-US-104-0380) werden emtricitabine/tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxil 245 mg of een placebo beoordeeld bij 4.758 niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen uit Kenia of Oeganda in serodiscordante heteroseksuele koppels. De proefpersonen werden gedurende 7.830 persoonsjaren gevolgd. Tabel 8 bevat een overzicht van de kenmerken in de uitgangssituatie.

Tabel 8: Onderzoekspopulatie in onderzoek CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir- disoproxil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabine/ tenofovirdisoproxil (n = 1579)
Leeftijd (jaar), mediaan (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Geslacht, N (%)			
Man	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Vrouw	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Belangrijkste kenmerken paren, N (%) of mediaan (Q1, Q3)			
Getrouwd met onderzoekspartner	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Aantal jaren samenlevend met onderzoekspartner	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Aantal jaren bewust van discordantie	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

De incidentie van HIV-seroconversie staat vermeld in tabel 9. Het aantal gevallen van HIV-1 seroconversie bij mannen was 0,24/100 persoonsjaren blootstelling aan emtricitabine/tenofovirdisoproxil en het aantal gevallen van HIV-1 seroconversie bij vrouwen was 0,95/100 persoonsjaren blootstelling aan emtricitabine/tenofovirdisoproxil. Er was voor de werkzaamheid een duidelijk verband tussen de therapietrouw, beoordeeld aan de hand van de detectie van de geneesmiddelspiegels in plasma of intracellulair, en deze was hoger voor deelnemers aan het subonderzoek die actieve begeleiding voor therapietrouw kregen, en zoals weergegeven in tabel 10.

Tabel 9: Werkzaamheid in onderzoek CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofovir- disoproxil 245 mg	Emtricitabine/ tenofovirdisoproxil
Seroconversies/N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidentie per 100 persoonsjaren(95%-BI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relatieve risicoreductie (95%-BI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Relatieve risicoreductie berekend voor mITT-cohort op basis van incident (post-baseline) seroconversie. Vergelijking tussen de onderzoeksgroepen met het werkzame middel en placebo.

Tabel 10: Werkzaamheid en therapietrouw in onderzoek CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Kwantificering onderzoeksgeneesmiddel	Aantal met detectie van tenofovir/totaal monsters (%)		Geschat risico voor HIV-1 bescherming: detectie of geen detectie van tenofovir	
	Case	Cohort	Relatieve risico- reductie (95%-BI)	p-waarde
FTC/tenofovirdisoproxil- groep ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
tenofovirdisoproxil- groep ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Subonderzoek therapietrouw	Deelnemers subonderzoek therapietrouw ^b		Relatieve risicoreductie (95% BI)	p-waarde
	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg + emtricitabine/tenofovirdisoproxil		
Seroconversies/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a 'Case' = HIV-seroconverter; 'Cohort' = 100 willekeurig geselecteerde proefpersonen uit zowel de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg als met emtricitabine/tenofovirdisoproxil. Alleen case- of cohort-monsters van proefpersonen gerandomiseerd naar tenofovirdisoproxil 245 mg of emtricitabine/tenofovirdisoproxil werden beoordeeld op detecteerbare tenofovirs piegels in plasma.

^b Deelnemers aan het subonderzoek kregen actieve begeleiding voor therapietrouw, bijv. onaangekondigde bezoeken thuis en telling van pillen, en advies om de therapietrouw voor het geneesmiddel te verbeteren.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld

Behandeling van HIV-1-infectie bij de pediatische populatie

Er zijn geen klinische onderzoeken met emtricitabine/tenofovirdisoproxil uitgevoerd bij pediatische patiënten met een HIV-1-infectie.

De klinische werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine/tenofovirdisoproxil zijn vastgesteld in onderzoeken die werden uitgevoerd met emtricitabine en tenofovirdisoproxil die als enkelvoudige middelen werden toegediend.

Onderzoeken met emtricitabine

Bij zuigelingen en kinderen ouder dan 4 maanden bereikten of handhaafden de meeste patiënten die emtricitabine gebruikten, volledige onderdrukking van HIV-1-RNA in het plasma na 48 weken (89% bereikte ≤ 400 kopieën/ml en 77% bereikte ≤ 50 kopieën/ml).

Onderzoeken met tenofovirdisoproxil

In onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 met HIV-1 geïnfecteerde reeds eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerd achtergrondschem (‘optimised background regimen’, OBR). Vanwege beperkingen van het onderzoek werd een voordeel van tenofovirdisoproxil boven placebo niet aangetoond op basis van HIV-1-RNA-niveaus in het plasma in week 24. Voor adolescentie patiënten wordt echter een voordeel verwacht op basis van extrapolatie van gegevens voor volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die een behandeling met tenofovirdisoproxil of placebo kregen, was de gemiddelde BMD Z-score voor de lendenwervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809, en was de gemiddelde BMD Z-score voor het gehele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584 in de uitgangssituatie. Gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) waren -0,215 en -0,165 in de BMD Z-score voor de lendenwervelkolom en -0,254 en -0,179 in de BMD Z-score voor het gehele lichaam voor respectievelijk de tenofovirdisoproxil- en de placebogroep. De gemiddelde percentuele BMD-toename

was kleiner in de tenofoviridisoproxilgroep dan in de placebogroep. In week 48 hadden zes adolescenten in de tenofoviridisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep significant BMD-verlies in de lendenwervelkolom (gedefinieerd als een verlies van > 4%). Van de 28 patiënten die gedurende 96 weken een behandeling met tenofoviridisoproxil ondergingen, namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lendenwervelkolom en met -0,458 voor het gehele lichaam.

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 97 reeds eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met stabiele virologische onderdrukking tijdens een stavudine- of zidovudine-bevattend schema gerandomiseerd naar ofwel het vervangen van stavudine of zidovudine door tenofoviridisoproxil (n = 48), dan wel het voortzetten van hun oorspronkelijke schema (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep en 92% van de patiënten in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep een HIV-1-RNA-concentratie < 400 kopieën/ml. Het verschil in het percentage patiënten dat < 400 kopieën/ml in week 48 behield, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het grotere aantal stopzettingen in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep. Wanneer ontbrekende gegevens werden uitgesloten, had 91% van de patiënten in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep en 94% van de patiënten in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep een HIV-1-RNA-concentratie < 400 kopieën/ml in week 48.

Afnames in de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Bij patiënten die behandeling met tenofoviridisoproxil, of stavudine of zidovudine kregen, was de gemiddelde BMD Z-score voor de lendenwervelkolom respectievelijk -1,034 en -0,498, en was de gemiddelde BMD Z-score voor het gehele lichaam respectievelijk -0,471 en -0,386 in de uitgangssituatie. Gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de gerandomiseerde fase) waren 0,032 en 0,087 in de BMD Z-score voor de lendenwervelkolom, en -0,184 en -0,027 in de BMD Z-score voor het gehele lichaam voor respectievelijk de tenofoviridisoproxil- en de stavudine- of zidovudinegroep. De gemiddelde procentuele toename in lendenwervelkolombot in week 48 was vergelijkbaar in de tenofoviridisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep. De toename voor het gehele lichaam was kleiner in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep dan in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep. Eén met tenofoviridisoproxil behandelde proefpersoon en geen met stavudine of zidovudine behandelde proefpersonen vertoonden significant (> 4%) BMD-verlies in de lendenwervelkolom in week 48. De BMD Z-scores namen af met -0,012 voor de lendenwervelkolom en met -0,338 voor het gehele lichaam bij de 64 proefpersonen die gedurende 96 weken met tenofoviridisoproxil werden behandeld. De BMD Z-scores werden niet gecorrigeerd naar lengte en gewicht.

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden bloedgesteld aan tenofoviridisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil.

Pre-expositie profylaxe bij de pediatrische populatie

De werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor pre-expositie profylaxe bij adolescenten die zich houden aan de dagelijkse dosering, zijn naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen met dezelfde mate van therapietrouw. De mogelijke effecten op de nieren en botten bij langdurig gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor pre-expositie profylaxe bij adolescenten zijn onzeker (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De bio-equivalentie van één emtricitabine/tenofoviridisoproxil vaste dosiscombinatie 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 toename 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 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 faeces (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 (toegediend als tenofoviridisoproxil) 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 (toegediend als tenofoviridisoproxil) 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 geïnfekteerde adolescente patiënten (leeftijd 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg en bij 23 met HIV-1 geïnfekteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar. De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij deze pediatrie 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.

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir (toegediend als tenofoviridisoproxil) is naar verwachting gelijk bij met HIV-1 geïnfekteerde en niet-geïnfekteerde adolescenten op basis van de vergelijkbare blootstellingen aan emtricitabine en tenofovir bij met HIV-1 geïnfekteerde adolescenten en volwassenen, en de vergelijkbare blootstellingen aan emtricitabine en tenofovir bij met HIV-1 geïnfekteerde en niet-geïnfekteerde volwassenen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornis zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor emtricitabine en tenofovir na gelijktijdige toediening van afzonderlijke preparaten of als vaste dosiscombinatie. Farmacokinetische parameters werden voornamelijk vastgesteld na toediening van enkelvoudige doses emtricitabine 200 mg of tenofoviridisoproxil 245 mg aan niet met HIV geïnfekteerde proefpersonen met nierfunctiestoornis in diverse gradaties. De mate van nierfunctiestoornis werd gedefinieerd volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (CrCl) (normale nierfunctie indien CrCl > 80 ml/min; lichte nierfunctiestoornis met CrCl = 50-79 ml/min; matig-ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 30-49 ml/min en ernstige nierfunctiestoornis met CrCl = 10-29 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 aangenomen, dat het verhoogde doseringsinterval voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij met HIV-1 geïnfekteerde 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 geïnfekteerde 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.

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir (toegediend als tenofoviridisoproxil) is niet onderzocht bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar om dosisaanbevelingen te doen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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 $AUC_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng•h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng•h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng•h/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.

Tenofoviridisoproxil

Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie over tenofoviridisoproxil 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 bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrie of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

Genotoxiciteitsonderzoek toonde positieve resultaten in de *in vitro* muislymfomtest, 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. Tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil

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:

Cellulose, microkristallijne
Hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd
Rood ijzeroxide (E172)
Silica, colloïdaal watervrij
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Triacetine
Briljant blauwe FCF aluminiumlak (E133)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Fles

Na openen binnen 90 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter beschermingen tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles met witte opaque polypropyleen schroefdop of witte opaque polypropyleen dop die moeilijk te openen is door kinderen met aluminium inductiesluiting en droogmiddel.

Verpakkingsgrootte 30 filmomhulde tabletten en multi-verpakkingen met 90 (3 verpakkingen van 30) filmomhulde tabletten.

Koud gevormde blisterverpakking gelamineerd met een ingebouwde droogmiddel laag aan de ene kant en harde aluminiumfolie aan de andere kant.

Verpakkingsgrootte: 30 filmomhulde tabletten en eenheidsdosis blisterverpakking met 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Koud gevormde blisterverpakking met (OPA/Aluminium folie/PVC) en harde aluminiumfolie aan de andere kant.

Verpakkingsgrootte: 30 filmomhulde tabletten en eenheidsdosis blisterverpakking met 30 x 1, 90 x 1 filmomhulde tabletten.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2016
Datum van de laatste verlenging van de vergunning:

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Hongarije

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice
Tsjechië

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een 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 Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan zullen voorschrijven/gebruiken bij ofwel adolescente patiënten voor de behandeling van HIV-1-infectie, ofwel volwassenen en adolescenten voor PrEP, 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 voor pediatrische patiënten
- Educatieve PrEP-brochure voor voorschrijvers met de naam 'Belangrijke veiligheidsinformatie voor voorschrijvers over Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan bij een indicatie voor profylaxe vóór blootstelling (PrEP)'
- PrEP-controlelijst voor voorschrijvers
- Educatieve PrEP-brochure voor risicopersonen met de naam 'Belangrijke informatie over Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan om het risico op het oplopen van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) te verkleinen'
- PrEP-herinneringskaart

Educatieve HIV-nierbrochure voor pediatrische patiënten:

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

- Er wordt een multidisciplinaire aanpak aanbevolen voor de behandeling van pediatrische patiënten
- Met HIV geïnfecteerde patiënten lopen bij gebruik van producten met tenofovirdisoproxil, zoals Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan, een hoger risico op een nieraandoening
- Het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis
- Het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan tegelijkertijd met of recent na nefrotoxische geneesmiddelen dient te worden vermeden. Indien Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 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 Mylan dient bij pediatrische patiënten de nierfunctie op baseline te worden onderzocht
- Het belang om tijdens de behandeling met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 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
- Indien bij pediatrische patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen, het serumfosfaat wordt vastgesteld op < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), dient de nierfunctie binnen één week opnieuw te worden beoordeeld. Indien er nierafwijkingen worden gedetecteerd of vermoed, moet een nefroloog worden geraadpleegd om onderbreking van de behandeling met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan te overwegen
- Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan kan een afname in BMD veroorzaken en de effecten van met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan verbonden veranderingen in BMD op de botgezondheid op de lange termijn en toekomstig fractuurrisico zijn onzeker bij pediatrische patiënten
- Indien er botafwijkingen worden gedetecteerd of vermoed, moet een endocrinoloog en/of nefroloog worden geraadpleegd

Educatieve PrEP-brochure voor voorschrijvers:

- Geheugensteun over belangrijke veiligheidsinformatie betreffende het gebruik van Emtricitabine/Tenovofirdisoproxil Mylan voor PrEP
- Geheugensteun over factoren die van belang zijn bij het vaststellen welke personen een hoog risico lopen op het krijgen van HIV-1
- Geheugensteun over het risico op de ontwikkeling van resistentie voor geneesmiddelen voor HIV-1 bij niet-gediagnosticeerde, met HIV-1 geïnfecteerde personen
- Verschafft veiligheidsinformatie over therapietrouw, HIV-testen, status met betrekking tot de nieren, botten en HBV-status.

PrEP-controlelijst voor voorschrijvers:

- Geheugensteun over het onderzoek of de beoordelingen/advies of begeleiding bij het eerste bezoek en de follow-up.

Educatieve PrEP-brochure voor risicopersonen (te verstrekken door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg):

- Geheugensteun over wat iemand dient te weten voorafgaand aan en tijdens het gebruik van Emtricitabine/Tenovofirdisoproxil Mylan om het risico te verlagen op het oplopen van een HIV-infectie
- Geheugensteun over het belang om zich strikt te houden aan het aanbevolen doseringsschema
- Verschafft informatie over hoe Emtricitabine/Tenovofirdisoproxil Mylan moet worden ingenomen
- Verschafft informatie over de mogelijke bijwerkingen
- Verschafft informatie over hoe Emtricitabine/Tenovofirdisoproxil Mylan moet worden bewaard.

PrEP-herinneringskaart voor risicopersonen (te verstrekken door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg):

- Herinneringen betreffende het opvolgen van het doseringsschema
- Herinnering betreffende het opvolgen van de geplande bezoeken aan de kliniek.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS (VOOR BLISTER EN FLES)
FLES ETIKET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 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 (als maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten.

Fles verpakking

30 filmomhulde tabletten

Blisterverpakking

30 filmomhulde tabletten

30 x 1 filmomhulde tabletten

90 x 1 filmomhulde tabletten.

100 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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

<alleen op de doos>

Datum van openen:

Fles verpakking: Na openen binnen 90 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruikte GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan [alleen op de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR DE MULTIVERPAKKINGEN (MET BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 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 (als maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 90 (3 flesverpakkingen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na openen binnen 90 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1133/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNEN DOOS VOOR DE MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 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 (als maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakkingen, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

<alleen op de doos>

Datum van openen:

Na openen binnen 90 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1133/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan

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

BLISTER FOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 200 mg/245 mg, filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofovirdisoproxil

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Voor oraal gebruik

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan 200 mg/245 mg, filmomhulde tabletten emtricitabine/tenofovirdisoproxil

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/Tenofovirdisoproxil Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel bevat twee werkzame stoffen, emtricitabine en tenofovirdisoproxil. 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.**
- **Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van HIV bij jongeren in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar die minstens 35 kg wegen** en die eerder zijn behandeld met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer werkzaam zijn of bijwerkingen hebben veroorzaakt.
 - 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 tenofovirdisoproxil 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.

- **Dit middel wordt ook gebruikt om bij volwassenen en bij jongeren vanaf 12 jaar tot 18 jaar die minstens 35 kg wegen, het risico op het oplopen van een HIV-1-infectie te verlagen** wanneer het wordt gebruikt als dagelijkse behandeling in combinatie met maatregelen voor veiligere seks.
Zie rubriek 2 voor een lijst van voorzorgsmaatregelen die tegen een HIV-infectie kunnen worden genomen.

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 voor de behandeling van HIV of voor vermindering van het risico om HIV op te lopen**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

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

Voordat u dit middel gebruikt om het risico op besmetting met HIV te verlagen:

Dit middel kan uw risico op een besmetting met HIV alleen helpen verlagen **voordat** u geïnfecteerd bent.

- **U moet HIV-negatief zijn voordat u dit middel gaat gebruiken om het risico op het oplopen van HIV te verlagen.** U moet onderzoek ondergaan om zeker te weten dat u nog geen HIV-infectie heeft. U mag dit middel niet gebruiken om uw risico te verminderen tenzij is vastgesteld dat u HIV-negatief bent. Mensen die HIV hebben, moeten dit middel gebruiken in combinatie met andere geneesmiddelen.
 - **Veel HIV-onderzoeken kunnen een recente infectie over het hoofd zien.** Als u een griepachtige ziekte krijgt, kan dat betekenen dat u onlangs met HIV geïnfecteerd bent. Dit kunnen tekenen van een HIV-infectie zijn:
 - vermoeidheid
 - koorts
 - gewrichts- of spierpijn
 - hoofdpijn
 - braken of diarree
 - huiduitslag
 - zweetaanvallen in de nacht
 - gezwollen lymfeklieren in de hals of de liesstreek
- **Laat het aan uw arts weten als u een griepachtige ziekte heeft** – hetzij in de maand voordat u met dit middel begint of op enig moment terwijl u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wanneer u dit middel gebruikt om het risico op een besmetting met HIV te verlagen:

- Neem dit middel dagelijks in **om uw risico te verminderen, niet alleen als u denkt dat u risico op een HIV-infectie** heeft gelopen. Zorg dat u geen doses Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan overslaat en stop niet met het innemen ervan. Door het overslaan van doses neemt uw risico op het oplopen van een HIV-infectie toe.
- Laat u regelmatig op HIV onderzoeken.
- Laat het meteen aan uw arts weten als u denkt dat u met HIV besmet bent. De arts zal misschien meer onderzoek willen laten doen om zeker te weten dat u nog steeds HIV-negatief bent.
- **Gebruik van dit middel alleen zal niet noodzakelijkerwijs voorkomen dat u HIV krijgt.**
 - Zorg altijd voor veiligere seks. Gebruik condooms om het contact met sperma, vaginaal vocht of bloed te beperken.
 - Deel geen persoonlijke artikelen waar bloed of lichaamsvloeistoffen op kunnen zitten, zoals tandenborstels of scheermesjes.
 - Deel en hergebruik geen naalden of andere benodigdheden voor injecties of drugsgebruik.

- Laat u onderzoeken op andere seksueel overdraagbare infecties zoals syfilis en gonorrhoe. Deze infecties maken het voor HIV makkelijker om u te infecteren.

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

Wanneer u dit middel gebruikt voor de behandeling van HIV of voor vermindering van het risico op een besmetting met HIV:

- **Emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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. Dit middel mag niet worden gegeven aan jongeren die al nierproblemen hebben. Als u nierproblemen heeft, kan uw arts u adviseren om emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet meer in te nemen of, als u al HIV heeft om de tabletten minder vaak te nemen. Het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen als u een ernstige nierziekte heeft of als u dialyse ondergaat.
- Botproblemen (die zich manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn, en die soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubulussellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het uw arts als u botpijn of -breuken heeft.

Tenofoviridisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Het meest uitgesproken botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten voor HIV werden behandeld met tenofoviridisoproxil in combinatie met een gebooste proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

Vertel het uw arts als u weet dat u aan osteoporose lijdt. Patiënten met osteoporose hebben een hoger risico op breuken.

- **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 Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan gaat gebruiken. Als u HBV heeft, is er een ernstig risico op leverproblemen als u stopt met het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil, onafhankelijk van of u wel of geen HIV heeft. Het is belangrijk om niet te stoppen met het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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.** Emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.
- **Neem contact op met uw arts als u geen lactose verdraagt** (zie Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Mylan bevat lactose verderop in deze rubriek).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Gebruik van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan 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 bacteriële infecties)
- amfotericine B (voor schimmelinfecties)
- foscarnet (voor virusinfecties)
- ganciclovir (voor virusinfecties)
- pentamidine (voor infecties)
- vancomycine (voor bacteriële infecties)
- interleukine-2 (voor behandeling van kanker)
- cidofovir (voor 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, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir inneemt voor de behandeling van een hepatitis C-infectie.

Gebruik van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Mylan met andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (voor de behandeling van een HIV-infectie): Het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil Mylan 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 alveesklier 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 Mylan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de binnenkort 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.

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/Tenofovirdisoproxil Mylan bevat lactose

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

- **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 dit middel voor de behandeling van HIV:

- **Volwassenen:** één tablet per dag, waar mogelijk met voedsel ingenomen.
- **Jongeren in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar die minstens 35 kg wegen:** één tablet per dag, waar mogelijk met voedsel ingenomen.

De aanbevolen dosering van van dit middel voor vermindering van het risico op een besmetting met HIV is:

- **Volwassenen:** één tablet per dag, waar mogelijk met voedsel ingenomen.
- **Jongeren in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar die minstens 35 kg wegen:** één tablet per dag, waar mogelijk met voedsel 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.
- **Als u voor een HIV-infectie behandeld wordt,** zal uw arts dit middel voorschrijven met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.
- **Als u volwassen bent en dit middel inneemt om het risico op besmetting met HIV te verlagen,** neem dit middel dan dagelijks in en niet alleen wanneer u denkt dat u risico op het krijgen van HIV heeft gelopen.

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 dit middel heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles of verpakking met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Heeft u een dosis van dit middel overgeslagen?

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.

Stop niet met het gebruik van dit middel

- **Als u dit middel inneemt voor de behandeling van een HIV-infectie**, kan het stoppen met de tabletten de werkzaamheid verminderen van de anti-HIV-therapie die de arts heeft aanbevolen.
- **Als u dit middel inneemt om het risico op besmetting met HIV te verlagen**, stop dan niet met het innemen van dit middel en sla geen doses over. Als u stopt met het gebruik van dit middel of doses overslaat, kan dat uw kans op het oplopen van een HIV-infectie vergroten.

→ **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 lichaamsweefsel 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 tubuluscellen 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 tubuluscellen van de nieren
- zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken)
- rugpijn veroorzaakt door nierproblemen

Beschadiging van de tubuluscellen 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/Tenofovirdisoproxil Mylan 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 corticosteroiden, 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.

Andere bijwerkingen bij kinderen

- Kinderen die emtricitabine krijgen, ondervinden zeer vaak veranderingen in de huidskleur, waaronder
 - donkere vlekken op de huid
 - Kinderen vertonen vaak een laag aantal rode bloedcellen (anemie of bloedarmoede).
 - hierdoor kan het kind moe of kortademig zijn.
- **Laat het uw arts weten als u een of meer van deze symptomen opmerkt.**

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 vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Fles: Na openen binnen 90 dagen gebruiken.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn emtricitabine en tenofovirdisoproxil. Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300 mg tenofovirdisoproxilmaleaat).
- **De andere stoffen in dit middel zijn** cellulose, microkristallijne, hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd, rood ijzeroxide (E172), silica, colloïdaal watervrij, lactosemonohydraat (zie rubriek 2 ‘Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan bevat lactose’), magnesiumstearaat, hypromellose, titaniumdioxide (E171), triacetine, briljant blauwe FCF aluminiumlak (E133), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan filmomhulde tabletten zijn licht groene, filmomhulde, capsulevormige, aan beide zijden bolle tabletten, met de afmetingen 19,8 mm x 9,00 mm, gegraveerd met ‘M’ op de ene kant en ‘ETD’ aan de andere kant.

Dit middel is beschikbaar in plastic flessen met droogmiddel (EET HET DROOGMIDDEL NIET OP) van 30 filmomhulde tabletten en in multiverpakkingen van 90 filmomhulde tabletten bestaande uit 3 flessen, elk met 30 filmomhulde tabletten of blisterverpakkingen met ingebouwd droogmiddel van 30, 30 x 1, 90 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten en blisterverpakkingen van 30, 30 x 1 of 90 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikant:

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, H-2900 Komárom,
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Medis International a.s
vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Tsjechië

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland Limited

Mylan Ireland
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis OyM
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiters 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>).

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate (PSUR) voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Na beoordeling van de cumulatieve veiligheidsbeoordeling over osteopenie/osteoporose is het PRAC van mening dat rubriek 4.4 en rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil gewijzigd moeten worden om de informatie over effecten op de botten te verbeteren. Bijlage II en de bijsluiter worden dienovereenkomstig bijgewerkt.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat/de geneesmiddelen die emtricitabine/tenofoviridisoproxil bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.