

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/tenofoviralaferamide Viatrix 200 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Emtricitabine/tenofoviralaferamide Viatrix 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralaferamidemonofumaraat, overeenkomend met 10 mg tenofoviralaferamide.

200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralaferamidemonofumaraat, overeenkomend met 25 mg tenofoviralaferamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Grijze, filmomhulde, rechthoekige, biconvexe tablet met schuin aflopende rand (ongeveer 15 mm x 7 mm), met aan de ene kant van de tablet “ET 1” en aan de andere kant “V” gegraveerd.

200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, filmomhulde, rechthoekige, biconvexe tablet met schuin aflopende rand (ongeveer 15 mm x 7 mm), met aan de ene kant van de tablet “ET 2” en aan de andere kant “V” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Emtricitabine/tenofoviralaferamide Viatrix is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg) die zijn geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Emtricitabine/tenofoviralaferamide Viatrix moet worden toegediend zoals weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosis van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris in overeenstemming met het derde middel in het behandelingsregime van hiv

Dosis van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris	Derde middel in behandelingsregime van hiv (zie rubriek 4.5)
Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 200/10 mg eenmaal daags	Atazanavir met ritonavir of cobicistat Darunavir met ritonavir of cobicistat ¹ Lopinavir met ritonavir
Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 200/25 mg eenmaal daags	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapine, rilpivirine, raltegravir

¹ Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 200/10 mg in combinatie met darunavir 800 mg en cobicistat 150 mg, toegediend als tablet met vaste dosiscombinatie, werd onderzocht bij niet eerder behandelde proefpersonen, zie rubriek 5.1.

Overgeslagen doses

Wanneer de patiënt een dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris heeft overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris zo snel mogelijk innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris heeft overgeslagen en dit later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen.

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris noodzakelijk (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij volwassenen of adolescenten (van ten minste 12 jaar oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg) met een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml/min is geen dosisaanpassing van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris noodzakelijk. Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris moet worden gestopt bij patiënten met een geschatte CrCl die tijdens de behandeling afneemt tot minder dan 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

Bij volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte $\text{CrCl} < 15$ ml/min) die chronische hemodialyse ondergaan, is geen dosisaanpassing van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris noodzakelijk; emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris dient in het algemeen echter te worden vermeden bij deze patiënten, maar kan bij hen worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2). Op hemodialysedagen moet emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris worden toegediend na voltooiing van de hemodialysebehandeling.

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris dient te worden vermeden bij patiënten met een geschatte $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min en < 30 ml/min, en ook bij patiënten met een geschatte $\text{CrCl} < 15$ ml/min die geen chronische hemodialyse ondergaan, aangezien de veiligheid van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris niet is vastgesteld bij deze patiëntgroepen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om doseringsaanbevelingen te doen voor kinderen jonger dan 18 jaar met een terminale nieraandoening.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis bij kinderen jonger dan 12 jaar, of met een gewicht < 35 kg, zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis dient eenmaal daags, met of zonder voedsel, te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen de filmomhulde tablet niet te kauwen of fijn te maken.

Voor patiënten die de tablet niet in zijn geheel kunnen inslikken, kan de tablet in tweeën worden gebroken en kunnen de twee helften na elkaar worden ingenomen, zodat de volledige dosis onmiddellijk wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en het hepatitis B- of C-virus

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

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv-1 en hepatitis C-virus (HCV) zijn niet vastgesteld.

Tenofoviralfenamide is werkzaam tegen hepatitis B-virus (HBV). Stoppen van de behandeling met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV die stoppen met de behandeling met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis, dienen gedurende ten minste enige maanden door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis bij patiënten met een significante onderliggende leveraandoening zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART, *combination antiretroviral therapy*) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gewicht en metabole parameters

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

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

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

Immuunreacteringsyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige 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 onder andere door cytomegalovirus veroorzaakte retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jirovecii* veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld in het kader van immuunreactering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Patiënten met gemuteerde hiv-1

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis dient te worden vermeden bij eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten die hiv-1 met de K65R-mutatie hebben (zie rubriek 5.1).

Drievoudige nucleosidenbehandeling

Er zijn meldingen geweest van een hoog percentage virologisch falen en van het ontstaan van resistentie in een vroeg stadium wanneer tenofoviridisoproxil werd gecombineerd met lamivudine en abacavir, of met lamivudine en didanosine, in een regime met toediening eenmaal per dag. Daarom zouden dezelfde problemen kunnen worden gezien als emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis met een derde nucleosideanaloog wordt toegediend.

Opportunistische infecties

Patiënten die emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie 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 aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Nefrotoxiciteit

Postmarketinggevallen van een nierfunctiestoornis, waaronder acuut nierfalen en proximale renale tubulopathie, zijn gemeld voor producten die tenofoviralfenamide bevatten. Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties vanwege dosering met tenofoviralfenamide kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Het wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan of bij aanvang van de behandeling met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis bij alle patiënten wordt beoordeeld en dat die ook tijdens de behandeling, indien klinisch relevant, bij alle patiënten wordt gecontroleerd. Bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie krijgen of aanwijzingen voor proximale renale tubulopathie vertonen, moet stopzetting van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis worden overwogen.

Patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergaan

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis dient in het algemeen te worden vermeden bij volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min), maar kan bij hen worden gebruikt als zij chronische hemodialyse ondergaan en de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.2). In een onderzoek naar emtricitabine + tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie (E/C/F/TAF) bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, bleef de werkzaamheid gedurende 48 weken in stand maar was de blootstelling aan emtricitabine significant hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Hoewel er geen nieuwe veiligheidsproblemen werden vastgesteld, blijven de implicaties van verhoogde blootstelling aan emtricitabine onzeker (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Het wordt niet aanbevolen om emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis gelijktijdig toe te dienen met bepaalde anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital en fenytoïne), antimycobacteriële middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, rifapentine), St. Janskruid en andere hiv-proteaseremmers (PI's) dan atazanavir, lopinavir en darunavir (zie rubriek 4.5).

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis mag niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen die tenofoviralfenamide, tenofoviridisoproxil, emtricitabine, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis mag niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen die tenofoviralfenamide, tenofoviridisoproxil, emtricitabine, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten.

Emtricitabine

Uit *in-vitro*-onderzoek en klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties is gebleken dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties tussen emtricitabine en andere geneesmiddelen laag is. Gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden geëlimineerd door actieve tubulaire secretie, kan de concentraties van emtricitabine en/of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verhogen. Geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen, kunnen de concentraties van emtricitabine verhogen.

Tenofoviralfenamide

Tenofoviralfenamide wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP). Geneesmiddelen die een sterke invloed hebben op de P-gp- en BCRP-activiteit, kunnen zorgen voor veranderingen in de absorptie van tenofoviralfenamide. Geneesmiddelen die de P-gp-activiteit induceren (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital) zullen naar verwachting de absorptie van tenofoviralfenamide verlagen. Dit leidt tot een verlaagde plasmaconcentratie van tenofoviralfenamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van emtricitabine/tenofoviralfenamide en de ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviralfenamide en andere geneesmiddelen die de P-gp- en BCRP-activiteit remmen (bijv. cobicistat, ritonavir, ciclosporine) zal naar verwachting de absorptie en de plasmaconcentratie van tenofoviralfenamide verhogen. Op basis van gegevens uit een *in-vitro*-onderzoek zal gelijktijdige toediening van tenofoviralfenamide en xanthineoxidaseremmers (bijv. febuxostat) de systemische blootstelling aan tenofovir *in vivo* naar verwachting niet verhogen.

Tenofoviralfenamide is *in vitro* geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Het is *in vivo* geen remmer of inductor van CYP3A. Tenofoviralfenamide is *in vitro* een substraat van OATP1B1 en OATP1B3. De distributie van tenofoviralfenamide in het lichaam kan worden beïnvloed door de activiteit van OATP1B1 en OATP1B3.

Andere interacties

Tenofoviralfenamide is *in vitro* geen remmer van humaan uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Het is niet bekend of tenofoviralfenamide een remmer is van andere UGT-enzymen. Emtricitabine had *in vitro* geen remmende werking op de glucuronideringsreactie van een niet-specifiek UGT-substraat.

Interacties tussen de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide en potentieel gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden weergegeven in tabel 2 (een stijging wordt aangegeven als '↑', een daling als '↓', geen verandering als '↔'). De beschreven interacties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met emtricitabine/tenofoviralfenamide, of de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide, als afzonderlijke middelen en/of in combinatie, of zijn potentiële geneesmiddeleninteracties die met emtricitabine/tenofoviralfenamide kunnen optreden.

Tabel 2: Interacties tussen de afzonderlijke componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden ¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} ²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol Itraconazol	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ketoconazol of itraconazol, die krachtige P-gp-remmers zijn, zal naar verwachting de plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide verhogen.	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris is 200/10 mg eenmaal daags.
Fluconazol Isavuconazol	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van fluconazol of isavuconazol kan de plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide verhogen.	Dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine Rifampicine Rifapentine	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifampicine, rifabutine en rifapentine, allemaal P-gp-inductoren, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris en rifabutine, rifampicine of rifapentine wordt niet aanbevolen.
Geneesmiddelen tegen het hepatitis C-virus		
Ledipasvir (90 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags), emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van ledipasvir of sofosbuvir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden ¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} ²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viartis
Ledipasvir (90 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags), emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofovir-alafenamide (25 mg eenmaal daags) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Er is geen dosisaanpassing van ledipasvir of sofosbuvir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viartis toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
Sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)/ velpatasvir (100 mg eenmaal daags), emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofovir-alafenamide (10 mg eenmaal daags) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viartis toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden ¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} ²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viartis
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags) ^{7/} emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/tenofovir-alafenamide (10 mg eenmaal daags) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags) ^{7/} emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/tenofovir-alafenamide (25 mg eenmaal daags) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-alafenamide: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viartis toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden ¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} ²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
hiv-proteaseremmers		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (10 mg)	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/10 mg eenmaal daags.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (10 mg)	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/10 mg eenmaal daags.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (25 mg eenmaal daags) ⁵	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/10 mg eenmaal daags.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (10 mg eenmaal daags)	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/10 mg eenmaal daags.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (10 mg eenmaal daags)	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/10 mg eenmaal daags.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris
Tipranavir/ritonavir	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofovir-alafenamide zijn niet onderzocht. Tipranavir/ritonavir leidt tot P-gp-inductie. De blootstelling aan tenofovir-alafenamide zal naar verwachting afnemen wanneer tipranavir/ritonavir in combinatie met emtricitabine/tenofovir-alafenamide wordt gebruikt.	Gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris wordt niet aanbevolen.
Andere proteaseremmers	Het effect is niet bekend.	Er zijn geen gegevens beschikbaar waarmee doseringsadviezen kunnen worden gegeven voor gelijktijdige toediening met andere proteaseremmers.
Andere antiretrovirale middelen voor hiv		
Dolutegravir (50 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (10 mg eenmaal daags) ³	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/25 mg eenmaal daags.
Rilpivirine (25 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (25 mg eenmaal daags)	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/25 mg eenmaal daags.
Efavirenz (600 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (40 mg eenmaal daags) ⁴	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/25 mg eenmaal daags.
Maraviroc Nevirapine Raltegravir	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofovir-alafenamide zijn niet onderzocht. De verwachting is dat blootstelling aan tenofovir-alafenamide niet wordt beïnvloed door maraviroc, nevirapine of raltegravir, en evenmin wordt verwacht dat het invloed heeft op de metabole en excretieroutes die relevant zijn voor maraviroc, nevirapine of raltegravir.	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/25 mg eenmaal daags.
ANTICONVULSIVA		
Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofovir-alafenamide zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne, allemaal P-gp-inductoren, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofovir-alafenamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris en oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris
Carbamazepine (getitreerd van 100 mg tot 300 mg tweemaal daags), emtricitabine/tenofovir-alafenamide (200 mg/25 mg eenmaal daags) ^{5,6}	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Gelijktijdige toediening van carbamazepine, een P-gp-inductor, leidt tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofovir-alafenamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris en carbamazepine wordt niet aanbevolen.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertraline (50 mg eenmaal daags), tenofovir-alafenamide (10 mg eenmaal daags) ³	Tenofovir-alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraline: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Er is geen dosisaanpassing van sertraline noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
KRUIDENGEEESMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van sint-janskruid, een P-gp-inductor, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofovir-alafenamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris en sint-janskruid wordt niet aanbevolen.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ciclosporine, een krachtige P-gp-remmer, zal naar verwachting de plasmaconcentraties van tenofovir-alafenamide verhogen.	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris is 200/10 mg eenmaal daags.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags), ethinylestradiol (0,025 mg eenmaal daags), emtricitabine/tenofovir-alafenamide (200/25 mg eenmaal daags) ⁵	Norelgestromine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden ¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} ²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Oraal toegediend midazolam (enkelvoudige dosis van 2,5 mg), tenofovir-alafenamide (25 mg eenmaal daags)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van midazolam noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
Intraveneus toegediend midazolam (enkelvoudige dosis van 1 mg), tenofovir-alafenamide (25 mg eenmaal daags)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Bij vermelding van doses, zijn dit de doses gebruikt in klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties.

² Wanneer gegevens beschikbaar zijn uit onderzoek naar geneesmiddeleninteracties.

³ Onderzoek uitgevoerd met gebruik van elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamide-tablet met vaste dosiscombinatie.

⁴ Onderzoek uitgevoerd met gebruik van emtricitabine/rilpivirine/tenofovir-alafenamide-tablet met vaste dosiscombinatie.

⁵ Onderzoek uitgevoerd met emtricitabine/tenofovir-alafenamide.

⁶ In dit onderzoek werd emtricitabine/tenofovir-alafenamide ingenomen met voedsel.

⁷ Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die verwacht worden bij met HCV geïnfecteerde patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed-gecontroleerde onderzoeken met emtricitabine/tenofovir-alafenamide of de componenten ervan uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van tenofovir-alafenamide bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 blootgestelde uitkomsten) duidt er echter op dat emtricitabine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van emtricitabine wat betreft vruchtbaarheidsparameters, de zwangerschap, ontwikkeling van de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Uit dieronderzoek met tenofovir-alafenamide zijn geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheidsparameters, de zwangerschap of de ontwikkeling van de foetus gebleken (zie rubriek 5.3).

Emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tenofovir-alafenamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Emtricitabine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dieronderzoek heeft aangetoond dat tenofovir in melk wordt uitgescheiden.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van emtricitabine en tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij het gebruik van emtricitabine/tenofoviralfenamide bij mensen. Bij dieronderzoek werden geen effecten waargenomen van emtricitabine en tenofoviralfenamide op parings- of vruchtbaarheidsparameters (zie rubriek 5.3).

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

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen ingelicht te worden over het feit dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met emtricitabine/tenofoviralfenamide.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de veiligheidsgegevens afkomstig uit alle fase 2- en fase 3-onderzoeken waarin met hiv-1 geïnfecteerde patiënten geneesmiddelen kregen die emtricitabine en tenofoviralfenamide bevatten, en uit postmarketingervaring. In klinische onderzoeken met niet eerder behandelde, volwassen patiënten die emtricitabine en tenofoviralfenamide met elvitegravir en cobicistat kregen als tablet met vaste dosiscombinatie, met elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofoviralfenamide (als fumaraat) 10 mg (E/C/F/TAF) gedurende 144 weken, waren de meest gemelde bijwerkingen diarree (7%), misselijkheid (11%) en hoofdpijn (6%).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 3 zijn vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 3: Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm¹

Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Soms:	anemie ²
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak:	ongewone dromen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	hoofdpijn, duizeligheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	misselijkheid
Vaak:	diarree, braken, abdominale pijn, flatulentie
Soms:	dyspepsie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak:	huiduitslag
Soms:	angio-oedeem ^{3,4} , jeuk, urticaria ⁴
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>	
Soms:	artralgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak:	vermoeidheid

¹ Met uitzondering van angio-oedeem, anemie en urticaria (zie voetnoot 2, 3 en 4) werden alle bijwerkingen vastgesteld in klinische onderzoeken met producten die F/TAF bevatten. De frequenties zijn afgeleid uit klinische fase 3-onderzoeken naar E/C/F/TAF met 866 niet eerder behandelde, volwassen patiënten, gedurende 144 weken behandeling (GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111).

² Deze bijwerking werd niet waargenomen in de klinische onderzoeken met F/TAF-bevattende producten, maar geïdentificeerd in klinisch onderzoek of postmarketingervaring met emtricitabine bij gebruik met andere antiretrovirale middelen.

³ Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor producten die emtricitabine bevatten.

⁴ Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor producten die tenofoviralfenamide bevatten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen 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 niet bekend (zie rubriek 4.4).

Veranderingen in laboratoriumuitslagen van lipidenonderzoek

Bij onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten werden zowel in de behandelingsgroep met tenofoviralfenamidefumaraat als in die met tenofovirdisoproxilfumaraat stijgingen ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen voor de nuchtere lipideparameters totaal cholesterol, direct *low density*-lipoproteïne (LDL)- en *high density*-lipoproteïne (HDL)-cholesterol en triglyceriden in week 144. De mediane stijging vanaf de uitgangswaarde voor die parameters was groter in de E/C/F/TAF-groep vergeleken met de groep met 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabine/245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) (E/C/F/TDF-groep) in week 144 ($p < 0,001$ voor het verschil tussen de behandelingsgroepen voor nuchter totaal cholesterol, direct LDL- en HDL-cholesterol en triglyceriden). De mediane (Q1, Q3) verandering vanaf de uitgangswaarde in de ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol in week 144 was 0,2 (-0,3; 0,7) in de E/C/F/TAF-groep en 0,1 (-0,4; 0,6) in de E/C/F/TDF-groep ($p = 0,006$ voor het verschil tussen de behandelingsgroepen).

In een onderzoek naar patiënten met virologische onderdrukking die van emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat overschakelden op emtricitabine/tenofoviralfenamide en het derde antiretrovirale middel bleven gebruiken (onderzoek GS-US-311-1089), werd een stijging ten opzichte van baseline waargenomen in de nuchtere lipideparameters totaal cholesterol, direct LDL-cholesterol en triglyceriden in de emtricitabine/tenofoviralfenamide-groep in vergelijking met weinig verandering in de emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat-groep ($p \leq 0,009$ voor het verschil tussen de groepen in veranderingen ten opzichte van baseline). In week 96 was er in beide groepen weinig verandering ten opzichte van baseline in de mediane nuchtere waarden voor HDL-cholesterol en glucose, of in de ratio nuchter totaal cholesterol/HDL-cholesterol. Geen van de veranderingen werd klinisch relevant geacht.

In een onderzoek bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van abacavir/lamivudine op emtricitabine/tenofoviralfenamide en het derde antiretrovirale middel bleven gebruiken (onderzoek GS-US-311-1717), waren er minieme wijzigingen in de lipidenparameters.

Metabole parameters

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide werd gedurende 48 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-0106), waarin met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie. Het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat, bij 50 adolescente patiënten was vergelijkbaar met dat bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

Andere speciale patiëntgroepen

Patiënten met nierfunctiestoornis

De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide werd gedurende 144 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-0112), waarin 248 met hiv-1 geïnfekteerde patiënten die ofwel niet eerder behandeld waren (n = 6) ofwel virologische onderdrukking hadden (n = 242), met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie. Het veiligheidsprofiel bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis was vergelijkbaar met dat bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 5.1).

De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide werd gedurende 48 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek met één groep (GS-US-292-1825) waarin 55 virologisch onderdrukte, met hiv-1 geïnfekteerde patiënten met een terminale nieraandoening (eGFR_{CG} < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergingen en emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV

De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat, als tablet met vaste dosiscombinatie (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralfenamide [E/C/F/TAF]), werd onderzocht bij 72 patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie die tot en met week 48 een behandeling tegen hiv kregen in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-1249), waarin patiënten werden overgeschakeld van een ander antiretroviraal regime (waarin tenofoviridisoproxilfumaraat [TDF] bij 69 van de 72 patiënten was opgenomen) op E/C/F/TAF. Op basis van deze beperkte gegevens was het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie bij patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie vergelijkbaar met dat bij patiënten met alleen een hiv-1-infectie (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 patiënt op verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden. Een behandeling van een overdosis met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de patiënt.

Emtricitabine kan worden verwijderd door middel van hemodialyse, waarbij ongeveer 30% van de dosis emtricitabine verwijderd wordt gedurende een dialyse van 3 uur, wanneer deze binnen 1,5 uur na toediening van emtricitabine start. Tenofovir wordt efficiënt verwijderd door middel van hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54%. 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: antiviraal middel voor systemisch gebruik; antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiepreparaten. ATC-code: J05AR17.

Werkingsmechanisme

Emtricitabine is een nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NRTI) en nucleosideanaloog van 2'-deoxycytidine. Emtricitabine wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo emtricitabinetrifosfaat te vormen. Emtricitabinetrifosfaat remt hiv-replicatie via opname in het virus-desoxyribonucleïnezuur (DNA) door de hiv-reverse-transcriptase (RT), wat beëindiging van de DNA-keten tot gevolg heeft. Emtricitabine werkt tegen hiv-1, hiv-2 en het hepatitis B-virus.

Tenofoviralfenamide is een nucleotide-reverse-transcriptaseremmer (NtRTI) en fosfonamidaat-*prodrug* van tenofovir (2'-desoxyadenosinemonofosfaatanaloog). Tenofoviralfenamide dringt de cellen binnen en vanwege een verhoogde stabiliteit in plasma en intracellulaire activering via hydrolyse door cathepsine A werkt tenofoviralfenamide efficiënter dan tenofovirdisoproxilfumaraat om tenofovir te concentreren in mononucleaire cellen uit perifere bloed (PBMĆ's, *peripheral blood mononuclear cells*) of hiv-doelcellen, waaronder lymfocyten en macrofagen. Intracellulair tenofovir wordt vervolgens gefosforyleerd tot de farmacologisch werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. Tenofovirdifosfaat remt hiv-replicatie via opname in het virus-DNA door de hiv-RT, wat beëindiging van de DNA-keten tot gevolg heeft. Tenofovir werkt tegen hiv-1, hiv-2 en HBV.

Antivirale werking *in vitro*

Emtricitabine en tenofoviralfenamide vertoonden in celkweken synergistische antivirale werking. Er werd geen antagonisme waargenomen met emtricitabine of tenofoviralfenamide wanneer ze met andere antiretrovirale middelen werden gecombineerd.

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI CCR5-celĳjn en PBMĆ's. De EC₅₀-waarden (50% effectieve concentratie) lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 µM. Emtricitabine liet antivirale werking in celkweken zien tegen hiv-1 subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen hiv-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

De antivirale werking van tenofoviralfenamide tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 subtype B werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, PBMĆ's, primaire monocytair/macrofagocytair cellen en CD4⁺-T-lymfocyten. De EC₅₀-waarden voor tenofoviralfenamide lagen tussen 2,0 en 14,7 nM. Tenofoviralfenamide vertoonde antivirale werking in celkweken tegen alle hiv-1-groepen (M, N en O), inclusief subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC₅₀-waarden varieerden van 0,10 tot 12,0 nM) en liet stamspecifieke werking zien tegen hiv-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,91 tot 2,63 nM).

Resistentie

In vitro

Verminderde gevoeligheid voor emtricitabine wordt geassocieerd met M184V/I-mutaties in hiv-1 RT.

hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor tenofoviralfenamide brengen een K65R-mutatie tot expressie in hiv-1 RT; daarnaast is tijdelijk een K70E-mutatie in hiv-1 RT waargenomen.

Bij niet eerder behandelde patiënten

In een gepoolde analyse van nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten die in de fase 3-onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 emtricitabine en tenofoviralfenamide

(10 mg) kregen in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, werd genotypering verricht op hiv-1-isolaten uit plasma van alle patiënten die hiv-1 RNA ≥ 400 kopieën/ml hadden bij bevestigd virologisch falen, in week 144 of op het moment van vroegtijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Tot en met week 144 werd de ontwikkeling van één of meer, vooral met emtricitabine-, tenofovirafenamide- of elvitegravir-resistentie geassocieerde, mutaties waargenomen in hiv-1-isolaten bij 12 van de 22 patiënten met evalueerbare genotypegegevens van gepaarde isolaten bij baseline en na falende behandeling met E/C/F/TAF (12 van de 866 patiënten [1,4%]) vergeleken met 12 van de 20 isolaten na falende behandeling bij patiënten met evalueerbare genotypegegevens in de E/C/F/TDF-groep (12 van de 867 patiënten [1,4%]). In de E/C/F/TAF-groep traden de volgende mutaties op: M184V/I (n = 11) en K65R/N (n = 2) in RT en T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) en N155H (n = 2) in integrase. Van de hiv-1-isolaten van 12 patiënten met ontwikkeling van resistentie in de E/C/F/TDF-groep traden de volgende mutaties op: M184V/I (n = 9) en K65R/N (n = 4) en L210W (n = 1) in RT en E92Q/V (n = 4) en Q148R (n = 2) en N155H/S (n = 3) in integrase. De meeste hiv-1-isolaten van patiënten in beide behandelingsgroepen die resistentiemutaties in integrase ontwikkelden tegen elvitegravir, ontwikkelden ook resistentiemutaties in RT tegen emtricitabine.

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV

In een klinisch onderzoek bij patiënten met virologische onderdrukking van hiv met een gelijktijdige infectie met chronische hepatitis B, die gedurende 48 weken emtricitabine en tenofovirafenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als een tablet in een vaste dosiscombinatie (E/C/F/TAF), kregen (GS-US-292-1249, n = 72), kwamen 2 patiënten in aanmerking voor resistentieanalyse. Bij deze 2 patiënten werden geen aminozuursubstituties vastgesteld die geassocieerd zijn met resistentie voor een van de bestanddelen van E/C/F/TAF in hiv-1 of HBV.

Kruisresistentie bij met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten of patiënten met virologische onderdrukking

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-substitutie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine.

De K65R- en K70E-mutaties resulteren in verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine en tenofovir, maar behouden de gevoeligheid voor zidovudine.

Multinucleoside-resistent hiv-1 met een dubbele insertiemutatie T69S of met een Q151M-mutatiecomplex, waaronder K65R, vertoonde verminderde gevoeligheid voor tenofovirafenamide.

Klinische gegevens

Er is geen onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid in niet eerder behandelde patiënten uitgevoerd met emtricitabine/tenofovirafenamide.

De klinische werkzaamheid van emtricitabine/tenofovirafenamide is vastgesteld op basis van onderzoeken die zijn uitgevoerd met emtricitabine en tenofovirafenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat, als tablet met vaste dosiscombinatie E/C/F/TAF.

Met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten

In de onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel emtricitabine 200 mg en tenofovirafenamide 10 mg eenmaal daags (n = 866) ofwel emtricitabine 200 mg + tenofoviridisoproxil 245 mg (als fumaraat) eenmaal daags (n = 867) te krijgen, beide gegeven met elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg als tablet met vaste dosiscombinatie. De gemiddelde leeftijd was 36 jaar (spreiding: 18-76), 85% was mannelijk, 57% was blank, 25% was zwart en 10% was Aziatisch. Bij 19% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. Het gemiddelde plasma hiv-1 RNA bij aanvang was $4,5 \log_{10}$ kopieën/ml (bereik: 1,3-7,0) en 23% had bij aanvang een virusbelasting > 100.000 kopieën/ml. De gemiddelde CD4⁺-celtelling bij aanvang was 427 cellen/mm³ (bereik: 0-1.360) en 13% had een CD4⁺-celtelling < 200 cellen/mm³.

E/C/F/TAF bleek statistisch superieur wat betreft het bereiken van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml, wanneer werd vergeleken met E/C/F/TDF in week 144. Het verschil in percentage was 4,2% (95%-BI: 0,6% tot 7,8%). Gepoolde behandelingsresultaten na 48 en 144 weken worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gepoolde virologische resultaten van onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 in week 48 en 144^{a,b}

	Week 48		Week 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	92%	90%	84%	80%
Verskil in behandelingen	2,0% (95%-BI: -0,7% tot 4,7%)		4,2% (95%-BI: 0,6% tot 7,8%)	
hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml^c	4%	4%	5%	4%
Geen virologische gegevens in het week 48- of week 144-venster	4%	6%	11%	16%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^d	1%	2%	1%	3%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	1%	< 1%	1%	1%
Aandeel (%) patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml per subgroep				
Leeftijd				
< 50 jaar	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 jaar	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Geslacht				
Man	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Vrouw	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Etnische afkomst				
Zwart	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Niet-zwart	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Virusbelasting bij aanvang				
≤ 100.000 kopieën/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 kopieën/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
CD4⁺-celtelling bij aanvang				
< 200 cellen/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cellen/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
hiv-1 RNA < 20 kopieën/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Verskil in behandelingen	0,4% (95%-BI: -3,0% tot 3,8%)		5,4% (95%-BI: 1,5% tot 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamide

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumarate

^a Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief); het week 144-venster lag tussen dag 966 en 1049 (inclusief).

^b In beide onderzoeken werden patiënten gestratificeerd naar de uitgangswaarde voor hiv-1 RNA (≤ 100.000 kopieën/ml, > 100.000 kopieën/ml tot ≤ 400.000 kopieën/ml, of > 400.000 kopieën/ml), naar de CD4⁺-celtelling (< 50 cellen/μl, 50-199 cellen/μl, of ≥ 200 cellen/μl) en naar de regio (VS of buiten VS).

^c Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of 144-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

^d Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

^e Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

De gemiddelde stijging in CD4⁺-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde was 230 cellen/mm³ bij de patiënten die E/C/F/TAF kregen en 211 cellen/mm³ bij de patiënten die E/C/F/TDF kregen (p = 0,024) in week 48, en 326 cellen/mm³ bij patiënten die E/C/F/TAF kregen en 305 cellen/mm³ bij patiënten die E/C/F/TDF kregen (p = 0,06) in week 144.

De klinische werkzaamheid van emtricitabine/tenofovirafenamide bij niet eerder behandelde patiënten is ook vastgesteld op basis van een onderzoek dat is uitgevoerd met emtricitabine en tenofovirafenamide (10 mg), gegeven met darunavir (800 mg) en cobicistat, als tablet met vaste dosiscombinatie (D/C/F/TAF). In onderzoek GS-US-299-0102 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel eenmaal daags de vaste dosiscombinatie D/C/F/TAF (n = 103), ofwel eenmaal daags darunavir en cobicistat en emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (n = 50) te krijgen. De aandelen (%) patiënten met plasma hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml en < 20 kopieën/ml worden getoond in tabel 5.

Tabel 5: Virologische resultaten van onderzoek GS-US-299-0102 in week 24 en 48^a

	Week 24		Week 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat en emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat en emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (n = 50)
hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	75%	74%	77%	84%
Verskil in behandelingen	3,3% (95%-BI: -11,4% tot 18,1%)		-6,2% (95%-BI: -19,9% tot 7,4%)	
hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml^b	20%	24%	16%	12%
Geen virologische gegevens in het week 48-venster	5%	2%	8%	4%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^c	1%	0	1%	2%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	0	0	0	0
hiv-1 RNA < 20 kopieën/ml	55%	62%	63%	76%
Verskil in behandelingen	-3,5% (95%-BI: -19,8% tot 12,7%)		-10,7% (95%-BI: -26,3% tot 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamide

^a Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief).

^b Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

^c Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

^d Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking

In onderzoek GS-US-311-1089 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat op emtricitabine/tenofovirafenamide waarbij ze het derde antiretrovirale middel bleven gebruiken, onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking (n = 663). De patiënten moesten door hun aanvangsbehandeling gedurende minimaal 6 maanden stabiele virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) hebben en mochten voorafgaand aan de opname in het onderzoek geen hiv-1 met resistentiemutaties tegen emtricitabine of tenofovirafenamide gehad hebben. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel bij aanvang over te schakelen op emtricitabine/tenofovirafenamide (n = 333), ofwel hun al bij aanvang gebruikte regime dat emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat bevatte, voort te zetten (n = 330). Patiënten werden gestratificeerd naar de klasse van het derde middel in hun voorgaande behandelingsregime. Bij

aanvang kreeg 46% van de patiënten emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat in combinatie met een versterkte PI en kreeg 54% van de patiënten emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat in combinatie met een niet-versterkt derde middel.

Behandelingsresultaten in onderzoek GS-US-311-1089 gedurende 48 en 96 weken worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Virologische resultaten van onderzoek GS-US-311-1089 in week 48^a en week 96^b

	Week 48		Week 96	
	Emtricitabine/tenofoviralefenamide-bevattend regime (n = 333)	Regime met emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (n = 330)	Emtricitabine/tenofoviralefenamide-bevattend regime (n = 333)	Regime met emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (n = 330)
hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	94%	93%	89%	89%
Verskil in behandelingen	1,3% (95%-BI: -2,5% tot 5,1%)		-0,5% (95%-BI: -5,3% tot 4,4%)	
hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
Geen virologische gegevens in het week 48- of week 96-venster	5%	5%	9%	10%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^d	2%	1%	2%	2%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	< 1%	0	0	< 1%
Aandeel (%) patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml per eerder behandelingsregime				
Versterkte PI's	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Andere derde middelen	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteaseremmer

^a Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief).

^b Het week 96-venster lag tussen dag 630 en 713 (inclusief).

^c Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 96-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

^d Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

^e Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

In onderzoek GS-US-311-1717 werden patiënten met gedurende ten minste 6 maanden virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) door hun abacavir/lamivudine bevattend regime in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar hetzij overschakeling op emtricitabine/tenofoviralefenamide (n = 280) terwijl ze hun derde middel bij aanvang bleven gebruiken, hetzij voortzetting van hun abacavir/lamivudine bevattende aanvangsregime (n = 276).

De patiënten werden gestratificeerd naar de klasse van het derde middel in hun voorgaande behandelingsregime. Bij aanvang kreeg 30% van de patiënten abacavir/lamivudine in combinatie met een versterkte proteaseremmer en 70% van de patiënten kreeg abacavir/lamivudine in combinatie met een niet-versterkt derde middel. De virologische succespercentages in week 48 waren: regime dat emtricitabine/tenofoviralefenamide bevatte: 89,7% (227 van 253 patiënten); regime dat abacavir/lamivudine bevatte: 92,7% (230 van 248 patiënten). In week 48 was overschakeling op een

regime dat emtricitabine/tenofoviralfenamide bevatte niet-inferieur aan het voortzetten van een aanvangsregime dat abacavir/lamivudine bevatte voor de instandhouding van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis

In onderzoek GS-US-292-0112 werden de werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide onderzocht in een open-label klinisch onderzoek waarin 242 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) werden overgeschakeld op emtricitabine en tenofoviralfenamide (10 mg), gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie. De patiënten hadden gedurende ten minste 6 maanden virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) voordat zij overschakelden.

De gemiddelde leeftijd was 58 jaar (spreiding: 24-82), met 63 patiënten (26%) die ≥ 65 jaar oud waren. Negenenzeventig procent was mannelijk, 63% was blank, 18% was zwart en 14% was Aziatisch. Bij 13% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. Bij aanvang bedroeg de mediane eGFR 56 ml/min en had 33% van de patiënten een eGFR van 30 tot 49 ml/min. De gemiddelde CD4⁺-celtelling bij aanvang was 664 cellen/mm³ (bereik: 126-1.813).

In week 144 bleef bij 83,1% (197/237 patiënten) na het overschakelen op emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, een waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml gehandhaafd.

In onderzoek GS-US-292-1825 werden de werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, onderzocht in een open-label klinisch onderzoek, met één groep, waarin 55 met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met een terminale nieraandoening (eGFR_{CG} < 15 ml/min) gedurende ten minste 6 maanden chronische hemodialyse ondergingen voordat zij overschakelden op emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie. De patiënten hadden gedurende ten minste 6 maanden virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) voordat zij overschakelden.

De gemiddelde leeftijd was 48 jaar (spreiding: 23-64). Zesenzeventig procent was mannelijk, 82% was zwart en 18% was blank. Vijftien procent van de patiënten was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst. De gemiddelde CD4⁺-celtelling bij aanvang was 545 cellen/mm³ (bereik: 205-1473). In week 48 bleef bij 81,8% (45/55 patiënten) na het overschakelen op emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, een waarde voor hiv-1 RNA van < 50 kopieën/ml gehandhaafd. Laboratoriumonderzoek liet geen klinisch significante veranderingen in nuchtere lipiden zien bij patiënten die waren overgeschakeld.

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV

In open-label onderzoek GS-US-292-1249 werden de werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie (E/C/F/TAF), beoordeeld bij volwassen patiënten met een gelijktijdige infectie met hiv-1 en chronische hepatitis B. Negenenzestig van de 72 patiënten ondergingen eerdere antiretrovirale therapie met TDF. De 72 patiënten hadden aan het begin van de behandeling met E/C/F/TAF hiv-onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) gedurende ten minste 6 maanden met of zonder onderdrukking van HBV-DNA, en een gecompenseerde leverfunctie. De gemiddelde leeftijd was 50 jaar (bereik: 28-67), 92% van de patiënten was man, 69% was blank, 18% was zwart en 10% was Aziatisch. De gemiddelde CD4⁺-celtelling bij aanvang was 636 cellen/mm³ (bereik: 263-1498). Zesentachtig procent van de patiënten (62/72) had HBV-onderdrukking (HBV-DNA < 29 IE/ml) en 42% (30/72) was HBeAg-positief bij aanvang.

Van de patiënten die bij aanvang HBeAg-positief waren, bereikte 1/30 (3,3%) in week 48 seroconversie naar anti-HBe. Van de patiënten die bij aanvang HBsAg-positief waren, bereikten 3/70 (4,3%) in week 48 seroconversie naar anti-HBs.

In week 48 behield 92% van de patiënten (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml na overschakelen op emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie. De gemiddelde verandering vanaf aanvang in CD4+-celtelling in week 48 was - 2 cellen/mm³. Tweeënnegentig procent (66/72 patiënten) had in week 48 HBV-DNA < 29 IE/ml, gebruikmakend van 'missing = failure'-analyse. Van de 62 patiënten die bij aanvang HBV-onderdrukking hadden, bleven er 59 onderdrukking hebben en hadden er 3 ontbrekende gegevens. Van de 10 patiënten die bij aanvang geen HBV-onderdrukking hadden (HBV-DNA ≥ 29 IE/ml), kregen er 7 onderdrukking, bleven er 2 detecteerbaar en had er 1 ontbrekende gegevens.

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van E/C/F/TAF bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv/HBV die niet eerder behandeld werden.

Veranderingen in metingen van de botmineraaldichtheid

In onderzoeken bij niet eerder behandelde patiënten werden emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als een tablet met een vaste dosiscombinatie, geassocieerd met kleinere afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) vergeleken met E/C/F/TDF gedurende 144 weken behandeling, zoals gemeten met DXA-analyse (dual-energy X-ray absorptiometry) van de heup (gemiddelde verandering: -0,8% vs. -3,4%, $p < 0,001$) en lumbale wervelkolom (gemiddelde verandering: -0,9% vs. -3,0%, $p < 0,001$). In een afzonderlijk onderzoek werden emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met darunavir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, gedurende 48 weken behandeling ook geassocieerd met kleinere verminderingen in BMD (zoals gemeten met DXA-analyse van heup en lumbale wervelkolom) vergeleken met darunavir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat.

In een onderzoek bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking werden verbeteringen in BMD gemeld tot en met 96 weken na de overschakeling op emtricitabine/tenofoviralfenamide van een TDF bevattend regime in vergelijking met minimale veranderingen bij patiënten bij wie het TDF bevattende regime werd voortgezet, zoals gemeten met behulp van DXA-analyse van de heup (gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van 1,9% vs. -0,3%, $p < 0,001$) en de lumbale wervelkolom (gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van 2,2% vs. -0,2%, $p < 0,001$).

In een onderzoek bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking veranderde de BMD niet significant in de 48 weken na overschakeling op emtricitabine/tenofoviralfenamide van een abacavir/lamivudine bevattend regime in vergelijking met het abacavir/lamivudine bevattende regime, zoals gemeten met DXA-analyse van de heup (gemiddelde verandering ten opzichte van aanvang 0,3% vs. 0,2%, $p = 0,55$) en de lumbale wervelkolom (gemiddelde verandering ten opzichte van aanvang 0,1% vs. < 0,1%, $p = 0,78$).

Veranderingen in metingen van de nierfunctie

In onderzoeken bij niet eerder behandelde patiënten werden emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie gedurende 144 weken geassocieerd met een lagere invloed op de veiligheidsparameters van de nieren (zoals na 144 weken behandeling gemeten met de eGFR_{CG} en eiwit-creatinineratio in urine en na 96 weken behandeling met de albumine-creatinineratio in urine) vergeleken met E/C/F/TDF. Gedurende 144 weken behandeling heeft geen proefpersoon het gebruik van E/C/F/TAF gestaakt vanwege een renale bijwerking die ontstond tijdens de behandeling, in vergelijking met 12 proefpersonen die het gebruik van E/C/F/TDF staakten ($p < 0,001$).

In een afzonderlijk onderzoek met niet eerder behandelde patiënten werden emtricitabine en tenofoviralfenamide, gegeven met darunavir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, geassocieerd met een lagere impact op de renale veiligheidsparameters gedurende 48 weken behandeling vergeleken met darunavir en cobicistat, gegeven met emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (zie ook rubriek 4.4).

In een onderzoek bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking waren metingen van proteïnurie in de tubuli vergelijkbaar bij patiënten die overschakelden op een regime dat emtricitabine/tenofoviralfenamide bevatte in vergelijking met patiënten die een abacavir/lamivudine

bevattend regime bij aanvang voortzetten. In week 48 was de mediane procentuele verandering in de verhouding retinol-bindend eiwit tot creatinine in de urine 4% in de emtricitabine/tenofoviralfenamide-groep en 16% in de groep die een abacavir/lamivudine bevattend regime voortzette; en in de verhouding bèta-2-microglobuline tot creatinine in de urine bedroeg de verandering 4% vs. 5%.

Pediatrische patiënten

In onderzoek GS-US-292-0106 werden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van emtricitabine en tenofoviralfenamide onderzocht in een open-label onderzoek waarin 50 met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde adolescenten emtricitabine en tenofoviralfenamide (10 mg) kregen, gegeven met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 15 jaar (spreiding: 12-17), en 56% van hen was vrouw, 12% was Aziatisch en 88% was zwart. Bij aanvang bedroeg het mediane plasma hiv-1 RNA $4,7 \log_{10}$ kopieën/ml, de mediane CD4⁺-celtelling 456 cellen/mm³ (bereik: 95-1.110) en het mediane percentage CD4⁺-cellen 23% (bereik: 7-45%). In totaal had 22% bij aanvang een plasma hiv-1 RNA > 100.000 kopieën/ml. Na 48 weken had 92% (46/50) hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml bereikt, vergelijkbaar met de responspercentages in onderzoeken van niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen. De gemiddelde stijging ten opzichte van de uitgangswaarde in CD4⁺-celtelling in week 48 was 224 cellen/mm³. Tot en met week 48 is geen ontstane resistentie tegen E/C/F/TAF vastgesteld.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat emtricitabine/tenofoviralfenamide bevat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Emtricitabine wordt na orale toediening snel en in grote mate geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties 1 tot 2 uur na de toediening optreden. Na orale toediening van meervoudige doses emtricitabine aan 20 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen waren de (gemiddelde $\pm$ SD) steady-state-piekplasmaconcentraties van emtricitabine (C_{max}) $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, en bedroeg de 'oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve' over een doseringsinterval van 24 uur (AUC) $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. De gemiddelde steady-state-dalplasmaconcentratie, 24 uur na toediening, was gelijk aan of groter dan de gemiddelde *in-vitro*-IC₉₀-waarde voor anti-hiv-1-activiteit.

De systemische blootstelling aan emtricitabine werd niet beïnvloed wanneer emtricitabine met voedsel werd toegediend.

Na toediening van voedsel bij gezonde proefpersonen werden piekplasmaconcentraties waargenomen ongeveer 1 uur na toediening voor tenofoviralfenamide toegediend als F/TAF (25 mg) of E/C/F/TAF (10 mg). De gemiddelde C_{max} en AUC_{last}, (gemiddelde $\pm$ SD) onder niet-nuchtere omstandigheden na een enkele dosis van 25 mg tenofoviralfenamide, toegediend in emtricitabine/tenofoviralfenamide, bedroegen respectievelijk $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ en $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. De gemiddelde C_{max} en AUC_{last} na een enkele dosis van 10 mg tenofoviralfenamide, toegediend in E/C/F/TAF, bedroegen respectievelijk $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ en $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

In vergelijking met toediening in nuchtere toestand leidde de toediening van tenofoviralfenamide met een vetrijke maaltijd (~800 kcal, 50% vet) tot een daling van de C_{max} van tenofoviralfenamide (15-37%) en een stijging van de AUC_{last} (17-77%).

Distributie

In-vitro-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. Bij de piekplasmaconcentratie bedroeg de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed ~1,0 en de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in zaad tot die in plasma bedroeg ~4,0.

In-vitro-binding van tenofovir aan humane plasmaproteïnen is < 0,7% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,01 en 25 µg/ml. *Ex-vivo*-binding van tenofoviralfenamide aan humane plasmaproteïnen in monsters die tijdens klinisch onderzoek waren afgenomen, was ongeveer 80%.

Biotransformatie

In-vitro-onderzoek wijst erop dat emtricitabine geen remmer is van humane CYP-enzymen. Na toediening van [¹⁴C]-emtricitabine werd de dosis emtricitabine volledig teruggevonden in urine (~86%) en feces (~14%). Dertien procent van de dosis werd in de urine teruggevonden als drie vermoedelijke metabolieten. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide-diastereomeren (~9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (~4% van de dosis). Er konden geen andere metabolieten worden geïdentificeerd.

Metabolisering is een belangrijke eliminatieroute voor tenofoviralfenamide bij mensen, en is verantwoordelijk voor > 80% van een orale dosis. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat tenofoviralfenamide wordt gemetaboliseerd tot tenofovir (belangrijke metaboliet) door cathepsine A in PBMC's (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen; en door carboxylesterase-1 in hepatocyten. *In vivo* wordt tenofoviralfenamide binnen cellen gehydrolyseerd tot tenofovir (belangrijke metaboliet), dat wordt gefosforyleerd tot de werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. In klinisch onderzoek bij mensen leidde een orale dosis van 10 mg tenofoviralfenamide (gegeven met emtricitabine en elvitegravir en cobicistat) tot > 4 maal hogere tenofovirdifosfaatconcentraties in PBMC's en > 90% lagere concentraties van tenofovir in plasma vergeleken met een orale dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) (gegeven met emtricitabine en elvitegravir en cobicistat).

In vitro wordt tenofoviralfenamide niet gemetaboliseerd door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofoviralfenamide wordt minimaal gemetaboliseerd door CYP3A4. Bij gelijktijdige toediening met de gematigde probe-inductor van CYP3A, efavirenz, was er geen significante invloed op de blootstelling aan tenofoviralfenamide. Na toediening van tenofoviralfenamide vertoonde de [¹⁴C]-radioactiviteit in plasma een tijdsafhankelijk profiel met tenofoviralfenamide als meest voorkomende soort in de eerste paar uur en urinezuur in de resterende periode.

Eliminatie

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

Renale excretie van intact tenofoviralfenamide is een minder belangrijke route met < 1% van de dosis die in de urine wordt uitgescheiden. Tenofoviralfenamide wordt voornamelijk geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. Tenofoviralfenamide en tenofovir hebben een mediane plasmahalfwaardetijd van respectievelijk 0,51 en 32,37 uur. Tenofovir wordt renaal geëlimineerd, zowel door glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht en etniciteit

Er is voor emtricitabine of tenofoviralfenamide geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot de leeftijd, het geslacht of de etniciteit vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De blootstellingen aan emtricitabine en tenofoviralfenamide (gegeven met elvitegravir en cobicistat) die werden bereikt bij 24 pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar die emtricitabine en tenofoviralfenamide kregen, gegeven met elvitegravir en cobicistat in onderzoek GS-US-292-0106, waren vergelijkbaar met de blootstellingen die werden bereikt bij niet eerder behandelde volwassenen (tabel 7).

Tabel 7: Farmacokinetiek van emtricitabine en tenofoviralfenamide bij niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen behandelde adolescenten en volwassenen

	Adolescenten			Volwassenen		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	n.v.t.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n.v.t.	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralfenamidefumaraat

FTC = emtricitabine; TAF = tenofoviralfenamidefumaraat; TFV = tenofovir

n.v.t. = niet van toepassing

De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde (%CV).

^a n = 24 adolescenten (GS-US-292-0106); n = 19 volwassenen (GS-US-292-0102)

^b n = 23 adolescenten (GS-US-292-0106, farmacokinetische populatieanalyse)

^c n = 539 (TAF) of 841 (TFV) volwassenen (GS-US-292-0111 en GS-US-292-0104, farmacokinetische populatieanalyse)

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tenofoviralfenamide of tenofovir tussen gezonde proefpersonen en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl $\geq$ 15 ml/min en < 30 ml/min) in een fase 1-onderzoek naar tenofoviralfenamide. In een afzonderlijk fase 1-onderzoek naar emtricitabine alleen was de gemiddelde systemische blootstelling aan emtricitabine hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) dan bij personen met een normale nierfunctie (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide is niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl $\geq$ 15 ml/min en < 30 ml/min).

De blootstelling aan emtricitabine en tenofovir bij 12 patiënten met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen en die in onderzoek GS-US-292-1825 emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie (E/C/F/TAF) kregen, was significant hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van tenofoviralfenamide waargenomen bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergaan in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergingen en emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over emtricitabine of tenofoviralfenamide bij patiënten met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die geen chronische hemodialyse ondergaan. De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide is niet vastgesteld bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis; emtricitabine wordt echter niet significant gemetaboliseerd door leverenzymen, dus de invloed van een leverfunctiestoornis zou beperkt moeten zijn.

Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van tenofoviralfenamide of de metaboliet daarvan, tenofovir, waargenomen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn de totale plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide en tenofovir lager dan die welke werden gezien bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij correctie voor eiwitbinding zijn de ongebonden (vrije) plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide bij een ernstige leverfunctiestoornis en een normale leverfunctie vergelijkbaar.

Gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofoviralfenamide is niet volledig beoordeeld bij patiënten met gelijktijdige infectie met het HBV en/of HCV.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Emtricitabine vertoonde een laag carcinogeen potentieel bij muizen en ratten.

Niet-klinische onderzoeken van tenofoviralfenamide bij ratten en honden duiden erop dat de botten en nieren de primaire doelorganen voor toxiciteit waren. Bottotoxiciteit werd waargenomen als een verlaagde BMD bij ratten en honden bij blootstellingen aan tenofovir die ten minste vier maal hoger waren dan na toediening van emtricitabine/tenofoviralfenamide te verwachten is. Een minimale infiltratie van histiocyten was aanwezig in het oog bij honden bij blootstellingen aan tenofoviralfenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 4 en 17 maal hoger waren dan na toediening van emtricitabine/tenofoviralfenamide te verwachten is.

Tenofoviralfenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstesten.

Aangezien er een lagere blootstelling aan tenofovir is bij ratten en muizen na de toediening van tenofoviralfenamide in vergelijking tot tenofoviridisoproxilfumaraat, zijn onderzoeken naar carcinogeniciteit en een peri-/postnataal onderzoek bij ratten alleen uitgevoerd met tenofoviridisoproxilfumaraat. Conventioneel onderzoek op het gebied van carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit duidde niet op een speciaal risico voor mensen. Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, dracht- of foetale parameters. Tenofoviridisoproxilfumaraat verminderde echter de *viability index* en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Cellulose, microkristallijn

Croscarmellose-natrium

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk
Zwart ijzeroxide (E172)

200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Cellulose, microkristallijn
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen

2 jaar

HDPE-fles

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen

Bewaren beneden 30 °C.

HDPE-fles

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige, witte, ondoorschijnende sluiting van polypropyleen (PP) en een droogmiddel, met 30 en 90 filmomhulde tabletten.

200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking (OPA/alu/PE/droogmiddel/HDPE-alu/PE) met 30 en 90 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde blisterverpakking voor eenmalig gebruik (OPA/alu/PE/droogmiddel/HDPE-alu/PE) met 30 x 1 en 90 x 1 filmomhulde tabletten.

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige, witte, ondoorschijnende sluiting van polypropyleen (PP) en een droogmiddel, met 30 en 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006
EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/10 mg filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofoviralfenamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidemonofumaraat
overeenkomend met 10 mg tenofoviralfenamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 200 mg/10 mg

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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/10 mg filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofoviralfenamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidemonofumaraat overeenkomend met 10 mg tenofoviralfenamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofoviralfenamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidemonofumaraat
overeenkomend met 25 mg tenofoviralfenamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 200 mg/25 mg

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

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofoviralfenamide

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

Viartis Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Blisterverpakking voor eenmalig gebruik: oraal gebruik

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofoviralfenamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidemonofumaraat
overeenkomend met 25 mg tenofoviralfenamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/25 mg

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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofoviralfenamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidemonofumaraat overeenkomend met 25 mg tenofoviralfenamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten
emtricitabine/tenofoviralfenamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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/tenofoviralfenamide Viartis en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen 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/tenofoviralfenamide Viartis en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis bevat twee werkzame stoffen:

- **emtricitabine**, een antiretroviraal geneesmiddel, van een type dat bekend staat als een nucleoside-reverse-transcriptaseremmer (NRTI)
- **tenofoviralfenamide**, een antiretroviraal geneesmiddel, van een type dat bekend staat als een nucleotide-reverse-transcriptaseremmer (NtRTI)

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis blokkeert de werking van het reverse-transcriptase-enzym dat essentieel is voor het virus om zich te vermenigvuldigen. Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis verlaagt bijgevolg de hoeveelheid hiv in uw lichaam.

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis in combinatie met andere geneesmiddelen is voor de **behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv-1)** bij volwassenen en jongeren in de leeftijd van 12 jaar en ouder, die ten minste 35 kg wegen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel.** Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U mag emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis enkel gebruiken onder toezicht van uw arts.

Met dit geneesmiddel kan een hiv-infectie niet worden genezen. Het is mogelijk dat u in de tijd dat u emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis gebruikt toch infecties of andere ziektes krijgt die verband houden met hiv-infectie.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- **Als u leverproblemen heeft of een leverziekte heeft gehad, inclusief hepatitis (leverontsteking).** Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel dodelijke levercomplicaties. Als u een hepatitis B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is.

Als u hepatitis B-infectie heeft, kunnen leverproblemen na het stoppen met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris verergeren. Het is belangrijk dat u niet stopt met het innemen van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris zonder met uw arts te overleggen: zie rubriek 3: *Stop niet met het innemen van dit middel.*

- Uw arts kan ervoor kiezen emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris niet aan u voor te schrijven als uw virus een bepaalde resistentiemutatie heeft, omdat het kan zijn dat emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris de hoeveelheid hiv in uw lichaam dan niet even effectief vermindert.
- **Als u een nieraandoening heeft gehad of als uit testen is gebleken dat er problemen zijn met uw nieren.** Wanneer er wordt begonnen met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoek laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

Wanneer u emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris inneemt

Als u eenmaal begint met het innemen van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris, let dan op:

- **verschijnselen van ontsteking of infectie**
- **pijn en stijfheid in de gewrichten of botproblemen**

→ **Als u een van deze symptomen opmerkt, licht dan onmiddellijk uw arts in.** Zie voor meer informatie rubriek 4: *Mogelijke bijwerkingen.*

Er bestaat een kans dat u nierproblemen ervaart wanneer u emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris gedurende een langere periode gebruikt (zie *Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen van 11 jaar of jonger, of die minder dan 35 kg wegen. Het gebruik van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris bij kinderen van 11 jaar of jonger is nog niet onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Wisselwerkingen van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw bloed veranderen. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de bloedspiegels wil controleren.

Geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van hepatitis B-infectie:

U mag emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris niet innemen met geneesmiddelen die een van de volgende stoffen bevatten:

- **tenofoviralfenamide**
- **tenofovirdisoproxil**
- **lamivudine**
- **adefovirdipivoxil**

→ **Vertel het uw arts** als u een van deze geneesmiddelen inneemt.

Andere typen geneesmiddelen:

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- **antibiotica**, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose, die een van de volgende stoffen bevatten:
 - rifabutine, rifampicine en rifapentine
- **antivirale geneesmiddelen, gebruikt voor de behandeling van hiv:**
 - emtricitabine en tipranavir
- **anticonvulsiva**, gebruikt voor de behandeling van epilepsie, zoals:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital en fenytoïne
- **kruidengeneesmiddelen**, gebruikt voor de behandeling van depressie en angst, die het volgende bevatten:
 - sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

→ **Neem contact op met uw arts als u een van deze of andere geneesmiddelen inneemt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

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.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt en vraag naar de mogelijke voordelen en risico's van uw antiretrovirale therapie voor u en uw kind.

Indien u tijdens uw zwangerschap emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 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 emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris. De reden hiervoor is dat een van de werkzame stoffen in dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris neemt, bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap.

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in 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 is:

Volwassenen: elke dag één tablet, met of zonder voedsel

Jongeren in de leeftijd van 12 jaar en ouder, die ten minste 35 kg wegen: elke dag één tablet, met of zonder voedsel

Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet op de tablet te kauwen en de tablet niet fijn te maken.

Als u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, kunt u hem in tweeën breken. Neem beide helften van de tablet na elkaar in om de volledige dosis te krijgen. Bewaar de doorgebroken tablet niet.

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 gedialyseerd wordt, moet u uw dagelijkse dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix innemen na voltooiing van de dialyse.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer dan de aanbevolen dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix heeft ingenomen, kunt u een groter risico lopen op mogelijke bijwerkingen van dit geneesmiddel (zie rubriek 4: *Mogelijke bijwerkingen*).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt laten zien wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de volgende dosis volgens uw normale schema in.
- **Als u dit ontdekt na 18 uur of langer** na het tijdstip waarop u emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis op het normale tijdstip in.

Als u binnen 1 uur na het innemen van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix overgeeft, neem dan een nieuwe tablet in.

Stop niet met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix zonder met uw arts te overleggen. Het stoppen met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatrix kan een ernstige negatieve invloed hebben op hoe goed toekomstige behandelingen zullen werken. Als u om welke reden ook

bent gestopt met emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis, raadpleeg dan uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van tabletten emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis.

Als u bijna door uw voorraad emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis heen bent, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker. Dat is erg belangrijk, aangezien de virusconcentratie kan oplopen als u de behandeling onderbreekt, zelfs voor enkele dagen. Het kan dan moeilijker worden de ziekte te behandelen.

Als u zowel hiv-infectie als hepatitis B heeft, is het zeer belangrijk om niet te stoppen met het innemen van emtricitabine/tenofoviralfenamide Viartis 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 kan stoppen van de behandeling leiden tot een verslechtering van de hepatitis, 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: licht onmiddellijk een arts in

- **Verschijnselen van ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een voortgeschreden hiv-infectie (AIDS) die in het verleden opportunistische infecties hebben gehad (infecties die optreden bij patiënten met een zwak immuunsysteem), kunnen zich kort na het starten van een antiretrovirale therapie klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich teweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.
- **Auto-immuunaandoeningen** (het immuunsysteem valt gezond lichaamsweefsel aan) kunnen ook optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor hiv-infectie. Auto-immuunaandoeningen kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Let op symptomen van een infectie of andere symptomen, zoals:
 - spierzwakte
 - zwakte die begint in de handen en voeten en zich uitbreidt tot de romp
 - hartkloppingen, trillen of overmatige activiteit

→ **Licht onmiddellijk uw arts in als u de hierboven beschreven bijwerkingen opmerkt.**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen optreden)

- misselijkheid

Vaak voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen optreden)

- abnormale dromen
- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- braken

- buikpijn
- winderigheid (*flatulentie*)
- huiduitslag
- vermoeidheid

Soms voorkomende bijwerkingen

(deze kunnen bij maximaal 1 op de 100 personen optreden)

- verlaagd aantal rode bloedlichaampjes (bloedarmoede)
- problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden (*dyspepsie*)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel (*angio-oedeem*)
- jeuk (*pruritus*)
- huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (*netelroos, urticaria*)
- gewrichtspijn (*artralgie*)

→ **Neem contact op met uw arts als een van de bijwerkingen ernstig wordt.**

Andere effecten die gezien kunnen worden tijdens behandeling van hiv

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die een combinatie van antiretrovirale geneesmiddelen krijgen zoals emtricitabine/tenofovirafenamide Viatris, 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 geneesmiddelen, gebruik van corticosteroiden, het drinken van alcohol, een zeer zwak immuunsysteem 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

→ **Als u een van deze symptomen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.**

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

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

Blisterverpakkingen: bewaren beneden 30 °C.

Flessen: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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 tenofoviralfenamide. Elke filmomhulde tablet emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidemonofumaraat, overeenkomend met 10 mg tenofoviralfenamide, of 200 mg emtricitabine en tenofoviralfenamidemonofumaraat, overeenkomend met 25 mg tenofoviralfenamide.

De andere stoffen in dit middel zijn

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Poly(vinylalcohol) gedeeltelijk gehydrolyseerd, titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) (alleen 200 mg/10 mg filmomhulde tabletten), macrogol, talk, indigokarmijn-aluminiumpigment (E132) (alleen 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten).

Hoe ziet emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 200 mg/10 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn grijs, filmomhuld, rechthoekig, biconvex met een schuin aflopende rand (ongeveer 15 mm x 7 mm) met aan de ene kant van de tablet “ET 1” en aan de andere kant “V” gegraveerd.

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn blauw, filmomhuld, rechthoekig, biconvex met een schuin aflopende rand (ongeveer 15 mm x 7 mm) met aan de ene kant van de tablet “ET 2” en aan de andere kant “V” gegraveerd.

Emtricitabine/tenofoviralfenamide Viatris wordt geleverd in flessen met 30 en 90 filmomhulde tabletten (met silicagel-droogmiddel dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten). Het silicagel-droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 of 90 filmomhulde tabletten. 200 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn ook beschikbaar in dozen met blisterverpakkingen met 30 of 90 filmomhulde tabletten en geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik met 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:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikant:

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

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

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

Viatis Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{maand JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.