

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 300,6 mg tenofoviridisoproxijsuccinaat overeenkomend met 245 mg tenofoviridisoproxil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 96 mg lactosemonohydraat en 5,7 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, capsulevormige filmomhulde tabletten, vlak aan beide zijden. De afmetingen van de tabletten zijn 19,3 x 8,8 mm ± 5%.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van HIV-1-infectie:

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Behandeling of preventie van HIV bij volwassenen: Eén tablet, eenmaal daags.

Er zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine en tenofoviridisoproxil verkrijgbaar voor de behandeling van HIV-1-infectie als het gebruik van een van de componenten van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF gestaakt moet worden of de dosis hiervan moet worden aangepast. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Wanneer een dosis Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF is overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen is bemerkt, moet Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF zo snel mogelijk worden ingenomen en moet het normale doseringsschema worden hervat. Als een dosis Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF is overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen is bemerkt en het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de overgeslagen dosis niet meer worden ingenomen en moet het gebruikelijke doseringsschema worden hervat.

In geval van braken binnen 1 uur na het innemen van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF moet een nieuwe tablet worden ingenomen. In geval van braken meer dan 1 uur na het innemen van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF mag geen tweede dosis worden ingenomen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Emtricitabine en tenofovir worden via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan emtricitabine en tenofovir neemt toe bij personen met renale disfunctie (zie rubrieken 4.4. en 5.2).

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF dient bij personen met een creatinineklaring (CrCl) < 80 ml/min alleen te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Zie tabel 1.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor personen met een nierfunctiestoornis

	Behandeling van HIV-1-infectie	Profylaxe vóór blootstelling
Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50-80 ml/min)	Bepaalde gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF eenmaal daags (zie rubriek 4.4).	Bepaalde gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF eenmaal daags bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met CrCl 60-80 ml/min. Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF wordt niet aanbevolen voor gebruik bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met CrCl < 60 ml/min omdat het niet in deze populatie is bestudeerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
Matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-49 ml/min)	Toediening van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF om de 48 uur wordt aanbevolen op basis van modellering van de farmacokinetische gegevens van een enkele dosis voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil bij niet met HIV geïnfecteerde	Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

	proefpersonen met uiteenlopende mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).	
Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) en patiënten met hemodialyse	Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF wordt niet aanbevolen omdat de combinatietablet een passende dosisverlaging onmogelijk maakt.	Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

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

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF tabletten kunnen worden opgelost in ongeveer 100 ml water, sinaasappelsap of druivensap en onmiddellijk worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

Gebruik van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF als profylaxe vóór blootstelling bij personen met onbekende of positieve HIV-status.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

HIV-overdracht: Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Patiënten met HIV-1 met mutaties

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

Algemene strategie ter voorkoming van HIV-1-infectie

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Risico op resistentie met niet-gedeteteerde HIV-1-infectie:

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

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

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

Belang van therapietrouw:

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

Patiënten met infectie met hepatitis B- of C-virus

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

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

Raadpleeg in geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C tevens de relevante samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Zie ook onder *Gebruik met ledipasvir en sofosbuvir* hieronder.

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

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

Leverziekte

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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

Met HIV-1 geïnficeerde patiënten met een reeds bestaande leverindisfunctie, 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.

Gevolgen voor de nieren

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

Voordat wordt begonnen met het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor de behandeling van HIV-1-infectie of voor gebruik als onderdeel van een profylaxe vóór blootstelling wordt aangeraden om bij iedereen de creatinineklaring te berekenen.

Bij personen zonder risicofactoren voor een nierziekte wordt aanbevolen de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te controleren na twee tot vier weken gebruik, na drie maanden gebruik en daarna elke drie tot zes maanden.

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

Zie ook onder Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen hieronder.

Met HIV-1 geïnficeerde patiënten:

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

De veiligheid voor de nieren met emtricitabine/tenofoviridisoproxil is alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij met HIV-1 geïnficeerde patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min). Aanbevolen wordt om bij met HIV-1 geïnficeerde patiënten met een creatinineklaring van 30-49 ml/min het doseringsinterval aan te passen (zie rubriek 4.2). Beperkte gegevens afkomstig van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en kan leiden tot verhoogde toxiciteit en mogelijk tot een ontoereikende respons. Bovendien werd in een klein klinisch onderzoek bij een subgroep patiënten met een creatinineklaring tussen 50 en 60 ml/min die elke 24 uur tenofoviridisoproxil in combinatie met emtricitabine ontvingen, een 2-4 keer hogere blootstelling aan tenofovir en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 5.2). Daarom is een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's noodzakelijk wanneer

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van < 60 ml/min en dient de nierfunctie zorgvuldig te worden bewaakt. Daarnaast dient de klinische respons op de behandeling nauwlettend geobserveerd te worden bij patiënten aan wie emtricitabine/tenofoviridisoproxil met een verlengd doseringsinterval wordt gegeven. Het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, omdat geen passende verlagingen van de dosis bereikt kunnen worden met de combinatietablet (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor PrEP:

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet onderzocht bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met een creatinineklaring < 60 ml/min en wordt derhalve niet voor gebruik bij deze populatie aanbevolen. Indien het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring tot < 60 ml/min afgenomen is bij een persoon die emtricitabine/tenofoviridisoproxil krijgt als profylaxe vóór blootstelling, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van het glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie). Bij personen met een afname van de creatinineklaring tot < 60 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient onderbreking van de behandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil overwogen te worden. Onderbreking van de behandeling met emtricitabine/tenofoviridisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Effecten op de botten

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

HIV-1-infectie:

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

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

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor PrEP:

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

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

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie.

Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

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

Opportunistische infecties

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

Osteonecrose

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

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

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

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

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

Gebruik met ledipasvir en sofosbuvir

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

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

Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine:

Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen omdat dit resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine waardoor het risico op didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt (zie rubriek 4.5). Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is in verband gebracht met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofoviridisoproxiltherapie toegediend, is in verband gebracht met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties.

Tripel nucleosiden therapie

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

Ouderen

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

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

Hulpstoffen

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF bevat lactosemonohydraat en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel 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

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

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

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

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

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

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

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

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

Andere interacties

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Tabel 2: Interacties tussen emtricitabine/tenofoviridisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} , met 90%- betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofoviridisoproxil kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofoviridisoproxil kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 tot ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 tot ↑ 66)	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofoviridisoproxil kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
NRTIs		
Didanosine/ Tenofoviridisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine, waardoor het risico op didanosinegerelateerde	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviridisoproxil en didanosine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

	bijwerkingen mogelijk toeneemt. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofoviridisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.	
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lamivudine/Tenofoviridisoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% tot ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 tot ↓ 12) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 tot ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 tot ↑ 108) C _{min} : NB	Lamivudine en emtricitabine/tenofoviridisoproxil mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 tot ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 2) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 tot ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 tot ↑ 22) C _{min} : NB	Dosisaanpassing van efavirenz is niet nodig.
Antivirale middelen tegen hepatitis B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 tot ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 0) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 tot ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 tot ↑ 6)	Adefovirdipivoxil en emtricitabine/tenofoviridisoproxil mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

		C _{min} : NB
Antivirale middelen tegen hepatitis-C-virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 tot ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 tot ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 tot ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 tot ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 tot ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 tot ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 tot ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 tot ↑ 57)</p>	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofoviridisoproxil door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, versterken. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 tot ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 tot ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofoviridisoproxil door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, versterken. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

	<p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 tot ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 tot ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 tot ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 tot ↑ 70)</p>	worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofoviridisoproxil kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²:</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofoviridisoproxil kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 tot ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 tot ↑ 110)</p>	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ribavirine/Tenofoviridisoproxil	<p>Ribavirine: AUC: ↑ 26% (↑ 20 tot ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 tot ↑ 1) C_{min}: NB</p>	Er is geen dosisaanpassing van ribavirine noodzakelijk.
Antivirale middelen tegen herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabine	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 tot ↑ 11) C_{min}: NB</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 tot ↑ 1)</p>	Er is geen dosisaanpassing van famciclovir noodzakelijk.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

	C_{min} : NB	
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/ Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 tot ↓ 8) C_{max} : ↓ 16% (↓ 22 tot ↓ 10) C_{min} : ↓ 15% (↓ 12 tot ↓ 9)	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat/Ethinylestradiol/ Tenofoviridisoproxil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 tot ↑ 34) C_{max} : ↓ 5% (↓ 27 tot ↑ 24) C_{min} : NB Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 0) C_{max} : ↓ 6% (↓ 13 tot ↑ 0) C_{min} : ↓ 2% (↓ 9 tot ↑ 6)	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 tot ↑ 11) C_{max} : ↑ 3% (↓ 3 tot ↑ 9) C_{min} : NB Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 tot ↓ 1) C_{max} : ↓ 11% (↓ 17 tot ↓ 5) C_{min} : NB Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 tot ↑ 13) C_{max} : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 27) C_{min} : NB	Er is geen dosisaanpassing van tacrolimus noodzakelijk.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon/Tenofoviridisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 tot ↑ 13) C_{max} : ↑ 5% (↓ 3 tot ↑ 14) C_{min} : NB	Er is geen dosisaanpassing van methadon noodzakelijk.

NB = niet berekend.

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

² De meest voorkomende circulerende metaboliet van sofosbuvir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is aangetoond dat emtricitabine en tenofoviridisoproxil in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van emtricitabine en tenofoviridisoproxil op

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag emtricitabine/tenofoviridisoproxil niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

HIV-1-infectie: In een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934, zie rubriek 5.1) waren de meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband hielden met emtricitabine en/of tenofoviridisoproxil misselijkheid (12%) en diarree (7%). Het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofoviridisoproxil was in dit onderzoek consistent met voorgaande ervaringen wanneer elk van deze middelen samen met andere antiretrovirale middelen werd toegediend.

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

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Frequentie	Emtricitabine	Tenofoviridisoproxil
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>		
Vaak:	neutropenie	
Soms:	anemie ²	
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>		
Vaak:	allergische reactie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>		

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-17

Zeer vaak:		hypofosfatemie ¹
Vaak:	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms:		hypokaliëmie ¹
Zelden:		lactaatacidose
<i>Psychische stoornissen:</i>		
Vaak:	Slapeloosheid, abnormaal dromen	
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	hoofdpijn	duizeligheid
Vaak:	duizeligheid	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas- amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie	abdominale pijn, opgezette buik, flatulentie
Soms:		pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>		
Vaak:	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en/of verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) in serum, hyperbilirubinemie	verhoogde transaminasen
Zelden:		hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:		uitslag
Vaak:	vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) ²	
Soms:	angio-oedeem ³	
Zelden:		angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:</i>		
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase	
Soms:		rabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:		osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) ^{1,3} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>		
Soms:		verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi
Zelden:		nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis) ³ , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>		
Zeer vaak:		asthenie
Vaak:	pijn, asthenie	

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-18

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

Immuunreacteringsyndroom: Bij met HIV geïnfekteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil wordt niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Andere speciale patiëntgroep(en)

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

HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie: In het onderzoek GS-01-934 was het bijwerkingenprofiel van emtricitabine en tenofoviridisoproxil bij een beperkt aantal met HIV geïnfekteerde patiënten met gelijktijdige HBV-infectie (n=13) of HCV-infectie (n=26) gelijk aan het profiel dat waargenomen wordt bij HIV-patiënten zonder gelijktijdige HBV- of HCV-infectie. Zoals echter te

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-19

verwachten was bij deze patiëntengroep, kwamen verhogingen in ASAT- en ALAT-spiegels vaker voor dan bij de algemene met HIV geïnfecteerde groep.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Emtricitabine en tenofoviridisoproxil worden gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo respectievelijk emtricitabinetrisfosfaat en tenofoviridifosfaat te vormen. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat zowel emtricitabine als tenofoviridisoproxil volledig gefosforyleerd kunnen worden wanneer deze samen in cellen gecombineerd worden. Emtricitabinetrisfosfaat en tenofoviridifosfaat remmen de HIV-1 reverse transcriptase competitief, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft.

Zowel emtricitabinetrisfosfaat als tenofoviridifosfaat zijn zwakke remmers van DNA-polymerases bij zoogdieren en noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs van toxiciteit voor mitochondria.

Antivirale werking in vitro

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

Resistentie

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-20

resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofoviridisoproxil en zidovudine behouden. De K65R-mutatie kan ook worden geselecteerd door abacavir of didanosine en resulteert in verminderde gevoeligheid voor deze middelen plus lamivudine, emtricitabine en tenofovir. Tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 dat de K65R-mutatie bevat. Bovendien is een K70E-substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofoviridisoproxil geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, lamivudine en tenofoviridisoproxil leidt.

HIV-1 waarbij drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs) aanwezig zijn die ofwel de M41L- of de L210W-mutatie in het reverse transcriptase omvatten, vertoonden verminderde gevoeligheid voor de behandeling met tenofoviridisoproxil.

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

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

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

In het klinisch onderzoek Partners PrEP werden geen HIV-1-varianten met expressie van K65R, K70E, M184V of M184I ten tijde van de seroconversie aangetroffen onder de proefpersonen die tijdens het onderzoek met HIV-1 geïnfecteerd raakten. Bij 2 van de 14 proefpersonen met acute HIV-infectie ten tijde van inschrijving werd de mutatie K65R aangetroffen in het HIV van 1 van de 5 proefpersonen in de groep met tenofoviridisoproxil 245 mg en werd de mutatie M184V (in verband gebracht met resistentie tegen emtricitabine) aangetroffen in het HIV van 1 van de 3 proefpersonen in de emtricitabine/tenofoviridisoproxil groep.

Klinische gegevens

Behandeling van HIV-1-infectie: Tijdens een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) kregen nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten een eenmaal daags regime met emtricitabine, tenofoviridisoproxil en efavirenz (n=255) of tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine en eenmaal daags efavirenz toegediend (n=254). Patiënten in de groep met emtricitabine en tenofoviridisoproxil kregen van week 96 tot week 144 emtricitabine/tenofoviridisoproxil en efavirenz. In de uitgangssituatie hadden de gerandomiseerde groepen

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-21

vergelijkbare mediane plasma-HIV-1 RNA-concentraties (5,02 en 5,00 log₁₀ kopieën/ml) en CD4-tellingen (233 en 241 cellen/mm³). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid tijdens dit onderzoek was het bereiken en handhaven van bevestigde HIV-1 RNA-concentraties < 400 kopieën/ml gedurende 48 weken. Secundaire analyses met betrekking tot de werkzaamheid gedurende 144 weken omvatten ook het percentage patiënten met HIV-1 RNA-concentraties < 400 of < 50 kopieën/ml en een verandering in CD4-telling vanaf de uitgangswaarde.

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

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

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

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

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

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response

a: Van Elteren-test

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-22

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo	Emtricitabine/ tenofoviridisoproxil	P-waarde^{a,b}
mITT-analyse			
Seroconversies/N	83/1217	48/1224	0,002
Relatieve risicoreductie (95%-BI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI binnen 12 weken voor screening, mITT-analyse			

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-23

Seroconversies/N	72/753	34/732	0.0349
Relatieve risicoreductie (95%-BI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P-waarden volgens logrank toets. P-waarden voor URAI verwijzen naar de nulhypothese dat er een verschil zou zijn in werkzaamheid tussen de subgroepen (strata) (URAI, geen URAI).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo	Tenofovir- disoproxil	Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil
--	---------	--------------------------	--

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-24

		245 mg	
Seroconversies/Na	52/1578	17/1579	13/1576
Incidentie per 100 persoonsjaren (95%-BI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relatieve risicoreductie (95%-BI)	–	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De bio-equivalentie van één emtricitabine/tenofoviridisoproxil filmomhulde tablet met één emtricitabine 200 mg harde capsule en één tenofoviridisoproxil 245 mg filmomhulde tablet werd vastgesteld na toediening van één enkele dosis aan nuchtere gezonde proefpersonen. Na orale toediening van emtricitabine/tenofoviridisoproxil aan gezonde proefpersonen worden emtricitabine en tenofoviridisoproxil snel geabsorbeerd en tenofoviridisoproxil wordt omgezet in tenofovir. Maximale emtricitabine- en tenofovirconcentraties in serum werden bij nuchtere patiënten binnen 0,5 tot 3,0 uur bereikt. Toediening van emtricitabine/tenofoviridisoproxil met voedsel resulteerde in een vertraging van ongeveer drie kwartier bij het bereiken van maximale tenofovirconcentraties en toenamen in tenofoviridisoproxil AUC en C_{max} van

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-25

ca. 35% resp. 15%, wanneer toegediend met een vetrijke of lichte maaltijd, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. Om de absorptie van tenofoviridisoproxil te optimaliseren, wordt aangeraden om emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij voorkeur in te nemen met voedsel.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Ouderen

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

Geslacht

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

Etniciteit

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met emtricitabine/tenofoviridisoproxil uitgevoerd bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar). De steady-state farmacokinetiek van tenofovir is beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde adolescentie patiënten (leeftijd 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-26

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

Nierfunctiestoornis

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

De gemiddelde (%CV) emtricitabine-geneesmiddelblootstelling nam toe van 12 (25%) µg•u/ml bij proefpersonen met normale nierfunctie tot respectievelijk 20 (6%) µg•u/ml, 25 (23%) µg•u/ml en 34 (6%) µg•u/ml bij proefpersonen met lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

De gemiddelde (%CV) tenofovir-geneesmiddelblootstelling nam toe van 2.185 (12%) ng•u/ml bij proefpersonen met normale nierfunctie tot respectievelijk 3.064 (30%) ng•u/ml, 6.009 (42%) ng•u/ml en 15.985 (45%) ng•u/ml bij proefpersonen met lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

Er wordt vermoed, dat het verhoogde doseringsinterval voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij met HIV-1 geïnficeerde patiënten met matig-ernstige nierfunctiestoornis resulteert in hogere plasma-piekconcentraties en lagere C_{min}-spiegels in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie.

Bij proefpersonen met terminale nieraandoening (End Stage Renal Disease, ESRD) die hemodialyse nodig hebben, namen tussen twee dialyses de concentraties bij emtricitabine gedurende 72 uur aanzienlijk toe tot 53 (19%) µg•u/ml, en bij tenofoviridisoproxil gedurende 48 uur tot 42.857 (29%) ng•u/ml.

In een klein klinisch onderzoek werd de veiligheid, de antivirale werking en de farmacokinetiek van tenofoviridisoproxil in combinatie met emtricitabine beoordeeld bij met HIV geïnficeerde patiënten met nierfunctiestoornis. Bij een subgroep patiënten met een uitgangswaarde van de creatinineklaring tussen 50 en 60 ml/min, die een eenmaal daagse dosering ontvingen, werd een 2-4 maal hogere blootstelling aan tenofoviridisoproxil en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen.

Leverfunctiestoornis

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

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

Aan niet met HIV geïnficeerde personen met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofoviridisoproxil veranderde bij personen met

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-27

een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofoviridisoproxil C_{max} - en $AUC_{0-\infty}$ -waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng•u/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng•u/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng•u/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Tenofoviridisoproxil: Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie over tenofoviridisoproxil duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottotoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor klinische doeleinden. Bottotoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden). Bottotoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottotoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

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

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

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofoviridisoproxil verminderde echter de viability index en het gewicht van de jongen in peri- en postnatale toxiciteitsonderzoeken bij toxische doses voor het moederdier.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-28

Pregegelatiniseerd maïszetmeel
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Indigo karmijn-aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) tablettencontainers met een polypropyleen schroefdeksel, een silicagel droogmiddel bevattend HDPE busje en 30 filmomhulde tabletten.

Omdozen met 1 tablettencontainer à 30 filmomhulde tabletten en omdozen met 3 tablettencontainers à 30 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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118252 Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil CF 200/245 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118252	
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil succinate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-29

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 20 maart 2019

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2019	Authorisation	Disk: JW160256	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------