

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 216 mg lactose (monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van ongeveer 19 mm x 9 mm, met aan de ene kant de inscriptie "H" en aan de andere kant "E29".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Behandeling van HIV-1-infectie:*

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

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

#### *Profylaxe vóór blootstelling:*

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

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

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

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

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

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

#### Bijzondere patiëntengroepen

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

*Nierinsufficiëntie:* emtricitabine en tenofovir worden via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan emtricitabine en tenofovir neemt toe bij personen met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### Volwassenen met een nierinsufficiëntie:

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

**Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor volwassenen met een nierfunctiestoornis**

	<b>Behandeling van HIV-1-infectie</b>	<b>Profylaxe vóór blootstelling</b>
Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50-80 ml/min)	Bepaalde gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags (zie rubriek 4.4).	Bepaalde gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met CrCl 60-80 ml/min. Gebruik wordt niet aanbevolen 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 om de 48 uur wordt aanbevolen op basis van modellering van de farmacokinetische gegevens van een enkele dosis voor emtricitabine	Niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

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

*Pediatrische patiënten met een nierinsufficiëntie:*

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

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

*Pediatrische patiënten:* De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Orale toediening. Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz dient bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen.

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 als profylaxe vóór blootstelling bij personen met onbekende of positieve HIV-1-status.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met HIV-1 met mutaties

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz is niet altijd effectief voor preventie van het oplopen van HIV-1. Het is niet bekend hoeveel tijd er moet verstrijken voordat Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz bescherming biedt.

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz mag alleen worden gebruikt 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).

*Risico op resistentie met niet-gedetectedeerde HIV-1-infectie:*

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz mag alleen worden gebruikt om het risico op besmetting met HIV-1 te verminderen bij personen van wie is vastgesteld dat ze HIV-1-negatief zijn (zie rubriek 4.3). Als

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz als onderdeel van proxylaxe vóór blootstelling wordt gebruikt, moet HIV-negativiteit regelmatig opnieuw worden bevestigd (bijv. ten minste om de 3 maanden) met een gecombineerde antigeen/antilichaamtest.

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

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

#### *Belang van therapietrouw:*

De effectiviteit van emtricitabine/tenofovir 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 geneesmiddelspiegels in het bloed (zie rubriek 5.1). Niet met HIV-1 geïnficeerde personen moeten regelmatig worden gewezen op het belang van het zorgvuldig volgen van het dagelijks doseringsschema voor Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz.

#### Patiënten met infectie met hepatitis B- of C-virus

Met HIV-1 geïnficeerde patiënten met chronische hepatitis B of C die een antiretrovirale behandeling krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. 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/tenofovir voor pre-expositie profylaxe vóór blootstelling 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 Productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Zie ook onder *Gebruik met ledipasvir en sofosbuvir of sofosbuvir en velpatasvir* 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 en tenofovir zijn niet specifiek vastgesteld bij patiënten met een chronische HBV-infectie.

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

#### Leverziekte

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

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

#### Effecten op de nieren en botten bij volwassenen

##### *Effecten op de nieren*

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

##### *Controle van de nieren*

Voordat wordt begonnen met het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz voor de behandeling van HIV-1-infectie of voor profylaxe vóór blootstelling wordt aangeraden om bij iedereen de creatinineklaring te berekenen.

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

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

Zie ook onder Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen hieronder.

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

De veiligheid voor de nieren van emtricitabine/tenofovirdisoproxil is alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij met HIV-1 geïnficeerde patiënten met een nierinsufficiëntie (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 tenofovirdisoproxil in combinatie met emtricitabine ontvingen, een 2-4 keer hogere blootstelling aan tenofovir en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 5.2). Daarom is een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's noodzakelijk wanneer emtricitabine en tenofovirdisoproxil worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van <60 ml/min en dient de nierfunctie zorgvuldig te worden bewaakt. Daarnaast dient de klinische respons op de behandeling nauwlettend geobserveerd te worden bij patiënten aan wie Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz met een verlengd doseringsinterval wordt gegeven. Het gebruik van emtricitabine en tenofovirdisoproxil Sandoz wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, omdat geen passende verlagingen van de dosis bereikt kunnen worden met de combinatietablet (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

*Maatregelen betreffende de nierfunctie bij pre-expositie profylaxe:*

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

Effecten op de botten

Botafwijkingen, zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en dat in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fracturen, zijn mogelijk gerelateerd aan door tenofovirdisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

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

*Behandeling van HIV-1-infectie:*

Afnames van de botmineraaldichtheid (BMD) zijn waargenomen met tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur tot 144 weken bij met HIV of HBV geïnfecteerde patiënten. Deze afnames van de BMD verbeterden over het algemeen na stopzetting van de behandeling.

In andere (prospectieve en cross-sectionele) onderzoeken werd de meest uitgesproken afname van de BMD waargenomen bij patiënten behandeld met tenofovirdisoproxil als onderdeel van een behandelingsschema met een versterkte proteaseremmer. Met het oog op de botafwijkingen die in verband worden gebracht met tenofovirdisoproxil en de beperktheid van langetermijngegevens over de invloed van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid en het risico op fracturen, alternatieve behandelingsschema's dienen overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

*Pre-expositie profylaxe:*

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

#### Effecten op de nieren en botten bij pediatrische patiënten

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

Een multidisciplinaire aanpak wordt aanbevolen om per geval een afweging te maken van de voordelen en risico's van het gebruik van emtricitabine/tenofovir voor de behandeling van HIV-1-infectie of voor pre-expositie profylaxe, te beslissen omtrent de gepaste controle tijdens de behandeling (met inbegrip van de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van suppletie te overwegen.

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

#### *Effecten op de nieren:*

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

#### *Controle van de nieren*

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

#### *Maatregelen betreffende de nierfunctie*

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

#### *Gelijktijdige toediening en risico van nefrotoxiciteit*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Effecten op de botten*

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

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

#### Gewicht en metabole parameters

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

#### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleoside-analogen, zijn er meldingen geweest van mitochondriale disfunctie; 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 zijn 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* zijn blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen effect 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 de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immundeficiëntie 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/Tenofovirdisoproxil Sandoz 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 of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

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

Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van een hooggedoseerd of meer dan één niet-steroid anti-inflammatoir middel (NSAID) bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor nierinsufficiëntie. Indien Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Een hoger risico op een nierinsufficiëntie is gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil met een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden beoordeeld.

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

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

Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van tenofovirdisoproxil en ledipasvir/sofosbuvir of sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij een HIV-behandeling die tenofovirdisoproxil en een farmacokinetische versterker (ritonavir of cobicistat) bevat.

De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir of sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische versterker 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 nierinsufficiëntie. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir of sofosbuvir/velpatasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een versterkte HIV-proteaseremmer gebruiken, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil.

#### *Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine*

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Drievoudige nucleosidentherapie

Er is melding gemaakt van een hoog percentage van virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie in een vroeg stadium bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten wanneer tenofovirdisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine bij eenmaal daagse 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 gezien als Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz wordt toegediend met een derde nucleoside-analoog.

#### Ouderen

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil is niet bestudeerd bij personen ouder dan 65 jaar. Bij personen ouder dan 65 jaar is de kans op nierinsufficiëntie groter. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz aan ouderen.

#### Hulpstoffen

##### **Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz bevat natrium en lactosemonohydraat.**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie 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**

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

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

De steady-state farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir bleef onveranderd bij gelijktijdige toediening van emtricitabine en tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil met andere geneesmiddelen laag is.

#### Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamide of andere cytidine-analogen zoals lamivudine bevatten (zie rubriek 4.4). Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

*Didanosine*: gelijktijdige toediening van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz en didanosine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4 en tabel 2).

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

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

#### Andere interacties

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

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

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale middelen</b>		
<b>Proteaseremmers</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	

		gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 tot ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 tot ↑ 66)	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, versterken. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
<b>NRTI's</b>		
Didanosine/Tenofovirdisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz en didanosine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	Door stijging van de systemische blootstelling aan didanosine kunnen didanosinegerelateerde bijwerkingen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactatacidose, soms met fatale afloop, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine in een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. actief) didanosine leidt. Een lagere dosering van 250 mg didanosine, gelijktijdig met tenofovirdisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Lamivudine/Tenofovirdisoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% tot ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 tot ↓ 12) C <sub>min</sub> : NB	Lamivudine en Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz mogen niet

	Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 tot ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 tot ↑ 108) C <sub>min</sub> : NB	gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 tot ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 2) C <sub>min</sub> : NB  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 tot ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 tot ↑ 22) C <sub>min</sub> : NB	Dosisaanpassing van efavirenz is niet nodig.
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antivirale middelen tegen hepatitis B-virus (HBV)</b>		
Adefovirdipivoxil/Tenofovirdisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 tot ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 0) C <sub>min</sub> : NB  Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 tot ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 tot ↑ 6) C <sub>min</sub> : NB	Adefovirdipivoxil en Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
<b>Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 tot ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 tot ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 tot ↑ 150)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 tot ↑ 49)  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 tot ↑ 84)  Ritonavir: AUC: ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, versterken. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische versterker (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).

	<p><math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 45% (↑ 27 tot ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 47% (↑ 37 tot ↑ 58)  <math>C_{min}</math>: ↑ 47% (↑ 38 tot ↑ 57)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Darunavir/Ritonavir  (800 mg q.d./100 mg q.d.) +  Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:  AUC: ↓ 27% (↓ 35 tot ↓ 18)  <math>C_{max}</math>: ↓ 37% (↓ 48 tot ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Darunavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48% (↑ 34 tot ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 50% (↑ 42 tot ↑ 59)  <math>C_{max}</math>: ↑ 64% (↑ 54 tot ↑ 74)  <math>C_{min}</math>: ↑ 59% (↑ 49 tot ↑ 70)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, versterken. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische versterker (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25)  <math>C_{max}</math>: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25)  <math>C_{min}</math>: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24)</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan</p>

	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123)  C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)</p>	<p>tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 40% (↑ 31 tot ↑ 50)  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen versterken gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

	C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 tot ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + <b>Dolutegravir</b> (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 tot ↑ 71) C <sub>max</sub> : ↑ 61% (↑ 51 tot ↑ 72) C <sub>min</sub> : ↑ 115% (↑ 105 tot ↑ 126)	Er is geen dosisaanpassing nodig. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 37 tot ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 tot ↑ 164) C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 41 tot ↑ 71) C <sub>min</sub> : ↑ 301% (↑ 257 tot ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 20 tot ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29% (↑ 15 tot ↑ 44) Emtricitabine: AUC: ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).



	<p>Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:          AUC: ↔          Cmax: ↑ 55% (↑ 43 tot ↑ 68)          Cmin: ↑ 39% (↑ 31 tot ↑ 48)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir          (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg          q.d.)<sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) +          Ritonavir (100 mg q.d.) +          Emtricitabine/Tenofovir disoproxil          (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:          AUC: ↔          Cmax: ↓ 30%          Cmin: N/A</p> <p>GS-3310072:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: N/A</p> <p>Velpatasvir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Voxilaprevir:          AUC: ↑ 143%          Cmax: ↑ 72%          Cmin: ↑ 300%</p> <p>Darunavir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir:          AUC: ↑ 45%          Cmax: ↑ 60%          Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabine:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:          AUC: ↑ 39%          Cmax: ↑ 48%          Cmin: ↑ 47%</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir als gevolg van gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kan bijwerkingen met betrekking tot tenofoviridisoproxil, waaronder nieraandoeningen, verhogen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil indien gebruikt met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische versterker (bijvoorbeeld ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. De combinatie moet voorzichtig worden gebruikt met frequente renale monitoring (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir          (400 mg/100 mg q.d.) +          Darunavir/Ritonavir          (800 mg q.d./100 mg q.d.) +          Emtricitabine/</p>	<p>Sofosbuvir:          AUC: ↓ 28% (↓ 34 tot ↓ 20)          Cmax: ↓ 38% (↓ 46 tot ↓ 29)</p> <p>GS-3310072:</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en</p>

<p>Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir:          AUC: ↔          Cmax: ↓ 24% (↓ 35 tot ↓ 11)          Cmin: ↔</p> <p>Darunavir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabine:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:          AUC: ↑ 39% (↑ 33 tot ↑ 44)          Cmax: ↑ 55% (↑ 45 tot ↑ 66)          Cmin: ↑ 52% (↑ 45 tot ↑ 59)</p>	<p>darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) +          Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) +          Emtricitabine/          Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:          AUC: ↓ 29% (↓ 36 tot ↓ 22)          Cmax: ↓ 41% (↓ 51 tot ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir:          AUC: ↔          Cmax: ↓ 30% (↓ 41 tot ↓ 17)          Cmin: ↑ 63% (↑ 43 tot ↑ 85)</p> <p>Lopinavir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir:          AUC: ↔          Cmax: ↔</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>

	<p>Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabine:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:          AUC: ↔          Cmax: ↑ 42% (↑ 27 tot ↑ 57)          Cmin: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir          (400 mg/100 mg q.d.) +          Raltegravir          (400 mg b.i.d.) +          Emtricitabine/          Tenofoviridisoproxil          (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:          AUC: ↔          Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Raltegravir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↓ 21% (↓ 58 tot ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:          AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 45)          Cmax: ↑ 46% (↑ 39 tot ↑ 54)          Cmin: ↑ 70% (↑ 61 tot ↑ 79)</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing          aanbevolen. De verhoogde          blootstelling aan tenofovir kan          bijwerkingen gerelateerd aan          tenofoviridisoproxil, inclusief          nieraandoeningen, doen          toenemen. De nierfunctie dient          zorgvuldig gecontroleerd te          worden (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir          (400 mg/100 mg q.d.) +          Efavirenz/Emtricitabine/          Tenofoviridisoproxil          (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:          AUC: ↔          Cmax: ↑ 38% (↑ 14 tot ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir:          AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43)</p>	<p>Gelijktijdige toediening van          sofosbuvir/velpatasvir en          efavirenz leidt naar verwachting          tot daling van de          plasmaconcentraties van          velpatasvir. Gelijktijdige          toediening van          sofosbuvir/velpatasvir met          efavirenz bevattende regimes          wordt niet aanbevolen.</p>

	<p>Cmax: ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36)          Cmin: ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48)</p> <p>Efavirenz:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabine:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:          AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94)          Cmax: ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104)          Cmin: ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir          (400 mg/100 mg q.d.) +          Emtricitabine/Rilpivirine/          Tenofovirdisoproxil          (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:          AUC: ↔          Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabine:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirine:          AUC: ↔          Cmax: ↔          Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir:          AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 46)          Cmax: ↑ 44% (↑ 33 tot ↑ 55)          Cmin: ↑ 84% (↑ 76 tot ↑ 92)</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing          aanbevolen. De verhoogde          blootstelling aan tenofovir kan          bijwerkingen gerelateerd aan          tenofovirdisoproxil, inclusief          nieraandoeningen, doen          toenemen. De nierfunctie dient          zorgvuldig gecontroleerd te          worden (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir          (400 mg q.d.) +          Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir-          disoproxil          (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:          AUC: ↔          C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing          noodzakelijk.</p>

	<p>AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45)  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	
Ribavirine/Tenofoviridisoproxil	<p>Ribavirine:  AUC: ↑ 26% (↑ 20 tot ↑ 32)  <math>C_{max}</math>: ↓ 5% (↓ 11 tot ↑ 1)  <math>C_{min}</math>: NB</p>	Er is geen dosisaanpassing van ribavirine noodzakelijk.
<b>Antivirale middelen tegen herpesvirus</b>		
Famciclovir/Emtricitabine	<p>Famciclovir:  AUC: ↓ 9% (↓ 16 tot ↓ 1)  <math>C_{max}</math>: ↓ 7% (↓ 22 tot ↑ 11)  <math>C_{min}</math>: NB</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 1)  <math>C_{max}</math>: ↓ 11% (↓ 20 tot ↑ 1)  <math>C_{min}</math>: NB</p>	Er is geen dosisaanpassing van famciclovir noodzakelijk.
<b>Antimycobacteriële middelen</b>		
Rifampicine/Tenofoviridisoproxil	<p>Tenofovir:  AUC: ↓ 12% (↓ 16 tot ↓ 8)  <math>C_{max}</math>: ↓ 16% (↓ 22 tot ↓ 10)  <math>C_{min}</math>: ↓ 15% (↓ 12 tot ↓ 9)</p>	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
<b>ORALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Norgestimaat/Ethinylestradiol/Tenofoviridisoproxil	<p>Norgestimaat:  AUC: ↓ 4% (↓ 32 tot ↑ 34)  <math>C_{max}</math>: ↓ 5% (↓ 27 tot ↑ 24)  <math>C_{min}</math>: NB</p> <p>Ethinylestradiol:  AUC: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 0)  <math>C_{max}</math>: ↓ 6% (↓ 13 tot ↑ 0)  <math>C_{min}</math>: ↓ 2% (↓ 9 tot ↑ 6)</p>	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		

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

NB = niet berekend

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

<sup>2</sup> De meest voorkomende circulerende metabooliet van sofosbuvir.

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

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

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

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

*Profylaxe vóór blootstelling:* er werden geen nieuwe bijwerkingen van emtricitabine en tenofovirdisoproxil gemeld in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken (iPrEx, Partners PrEP) waarin 2.830 niet met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen emtricitabine en tenofovirdisoproxil 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 frequentst gemelde bijwerking die voor de emtricitabine/tenofovirdisoproxil-groep in het iPrEx-onderzoek werd gemeld, was hoofdpijn (1%).

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring voor met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die ten minste mogelijk verband houden met de behandeling met de componenten van emtricitabine/tenofovirdisoproxil, worden in tabel 3 hieronder 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/tenofovirdisoproxil op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik**

Frequentie	Emtricitabine	Tenofovirdisoproxil
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>		
Vaak:	neutropenie	
Soms:	anemie <sup>2</sup>	
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>		
Vaak:	allergische reactie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>		
Zeer vaak:		hypofosfatemie <sup>1</sup>
Vaak:	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms:		hypokaliëmie <sup>1</sup>
Zelden:		lactaatacidose
<i>Psychische aandoeningen:</i>		
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen	
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	hoofdpijn	duizeligheid
Vaak:	duizeligheid	hoofdpijn

<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie	abdominale pijn, 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
Soms:		hepatische steatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:		uitslag
Vaak:	vesiculobulleuze uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) <sup>2</sup>	
Soms:	angio-oedeem <sup>3</sup>	
Zelden:		angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase	
Vaak:		botmineraaldichtheid verlaagd
Soms:		rabdomyolyse <sup>1</sup> , spierzwakte <sup>1</sup>
Zelden:		osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen) <sup>1,3</sup> myopathie <sup>1</sup>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>		
Soms:		verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi
Zelden:		nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis) <sup>3</sup> , nefrogene diabetes insipidus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>		
Zeer vaak:		asthenie
Vaak:	pijn, asthenie	

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

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

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



gecontroleerd klinisch onderzoek (n=1.563) of aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n=7.319).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Nierinsufficiëntie:* aangezien emtricitabine/tenofovirdisoproxil nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.4). Over het algemeen verdween proximale niertubulopathie vanzelf of verbeterde het na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten verdween de afname van de creatinineklaring echter niet volledig, ondanks stopzetting van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Patiënten met risico op een nierinsufficiëntie (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

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

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

### *Immuunreactiveringssyndroom*

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

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

### Pediatrische patiënten

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

De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) bij 184 met HIV-1 geïnfecteerde pediatrie patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 93) of placebo/actief vergelijkingsmiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrie

patiënten die met tenofovirdisoproxil werden behandeld, kwamen overeen met die welke in klinische onderzoeken met tenofovirdisoproxil bij volwassenen werden gemeld (zie rubriek 4.8, Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm en 5.1).

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

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 89 met HIV-1 geïnfecteerde pediatrie patiënten met een mediane leeftijd van 7 jaar (bereik 2 tot 15 jaar) blootgesteld aan tenofovirdisoproxil gedurende een mediaan van 331 weken. Bij acht van de 89 patiënten (9,0%) werd de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel gestopt wegens bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Van hen ondervonden 3 patiënten gedurende de therapie een klinisch betekenisvolle afname in geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van de behandeling met tenofovirdisoproxil.

#### Andere bijzondere patiëntgroepen

*Personen met een nierinsufficiëntie:* aangezien tenofovirdisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassenen met een nierinsufficiëntie die met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz worden behandeld (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale geneesmiddelen voor HIV-infectie, combinatiepreparaten, ATC-code: J05AR03

#### Werkingsmechanisme

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

Emtricitabine en tenofovir worden gefosforyleerd door cellulaire enzymen en vormen zo respectievelijk emtricitabinetrisfosfaat en tenofoviridifosfaat. *In-vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat zowel emtricitabine als tenofovir volledig gefosforyleerd kan worden wanneer ze 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 is een zwakke remmer van DNA-polymerases bij zoogdieren en noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs voor 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 is *in vitro* en bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten waargenomen als gevolg van de ontwikkeling van de M184V/I-mutatie bij emtricitabine of de K65R-mutatie bij tenofovir. Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine behouden. De K65R-mutatie kan ook worden geselecteerd door abacavir of didanosine en resulteert in verminderde gevoeligheid voor deze middelen plus lamivudine, emtricitabine en tenofovir. Tenofoviridisoproxil dient vermeden te worden bij patiënten met HIV-1 dat de K65R-mutatie bevat. Bovendien is een K70E-substitutie in HIV-1 reverse transcriptase door tenofovir geselecteerd, die tot een licht verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, lamivudine en tenofovir leidt. HIV-1 met drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (Thymidine-analogue Associated Mutations, TAM's), waaronder ofwel de M41L- of de L210W-mutatie in het reverse transcriptase, vertoonde verminderde gevoeligheid voor tenofoviridisoproxil.

*In-vivo-behandeling van HIV-1*: tijdens een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) bij 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.  
Resultaten in week 144:

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

*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/tenofovirdisoproxil-groep en 1 van de 8 proefpersonen in de placebogroep.

In het klinische 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 tenofovirdisoproxil 245 mg (als fumarate) 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/tenofovirdisoproxil-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, tenofovirdisoproxil en efavirenz (n=255) of tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine en eenmaal daags efavirenz (n=254). Patiënten in de groep met emtricitabine en tenofovirdisoproxil kregen van week 96 tot week 144 emtricitabine/tenofovirdisoproxil en efavirenz. In de uitgangssituatie hadden de gerandomiseerde groepen vergelijkbare mediane HIV-1 RNA-plasmaconcentraties (5,02 en 5,00 log<sub>10</sub> kopieën/ml) en CD4-tellingen (233 en 241 cellen/mm<sup>3</sup>). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid tijdens dit onderzoek was het bereiken en handhaven van bevestigde HIV-1 RNA <400 kopieën/ml gedurende 48 weken. Secundaire werkzaamheidsanalyses gedurende 144 weken omvatten ook het percentage patiënten met HIV-1 RNA-concentraties <400 of <50 kopieën/ml en een verandering in CD4-telling ten opzichte van de uitgangswaarde.

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

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

	GS-01-934 Behandeling gedurende 48 weken		GS-01-934 Behandeling gedurende 144 weken	
	Emtricitabine+ tenofovirdisoproxil+ efavirenz	Lamivudine+ zidovudine+efavirenz	Emtricitabine+ tenofovirdisoproxil+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 t.o.v. uitgangswaarde (cellen/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-waarde	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Vershil (95%-BI)	32 (9 tot 55)		41 (4 tot 79)	

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

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

TLOVR=tijd tot verlies van virologische respons (*Time to Loss of Virologic Response*)

<sup>a</sup>: Van Elteren-test

Tijdens een gerandomiseerd klinisch onderzoek (M02-418) werden 190 nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde volwassenen behandeld met emtricitabine en tenofovirdisoproxil eenmaal daags in combinatie met lopinavir/ritonavir eenmaal of tweemaal daags toegediend. In week 48 lieten 70% en 64% van de patiënten een HIV-1 RNA <50 kopieën/ml zien bij respectievelijk de eenmaal- en tweemaaldaagse regimes met lopinavir/ritonavir. De gemiddelde verandering in CD4-telling ten opzichte van de uitgangswaarde was respectievelijk +185 cellen/mm<sup>3</sup> en +196 cellen/mm<sup>3</sup>.

Beperkte klinische ervaring bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV duidt erop dat behandeling met emtricitabine of tenofovirdisoproxil in antiretrovirale combinatietherapie voor het onder controle brengen van HIV-infectie resulteert in een reductie in HBV DNA (respectievelijk 3 log<sub>10</sub>-reductie of 4 tot 5 log<sub>10</sub>-reductie) (zie rubriek 4.4).

*Profylaxe vóór blootstelling:* in onderzoek iPrEx (CO-US-104-0288) werden emtricitabine/tenofovirdisoproxil of een placebo beoordeeld bij 2.499 niet met HIV-geïnfecteerde mannen (of transgender vrouwen) die seks 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/tenofovir- disoproxil (n=1251)
<b>Leeftijd (jaar), gemiddeld (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Ras, N (%)</b>		
Zwart/Afro-Amerikaans	97 (8)	117 (9)
Blank	208 (17)	223 (18)
Gemengd/anders	878 (70)	849 (68)
Aziatisch	65 (5)	62 (5)
<b>Latijns-Amerikaanse etniciteit, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Seksuele risicofactoren ten tijde van screening</b>		
Aantal partners in voorgaande 12 weken, gemiddeld (SD)	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)
Leukocytesterase in urine positief, N (%)	22 (2)	23 (2)

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

De incidentie van HIV-seroconversie in de totale groep en in de subgroep die melding maakte van onbeschermde receptieve anale geslachtsgemeenschap is 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/t enofovir- disoproxil	P-waarde <sup>a, b</sup>
<b>mITT-analyse</b>			
Seroconversies / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Relatieve risicoreductie (95%-BI) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI binnen 12 weken voor screening, mITT-analyse</b>			
Seroconversies / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Relatieve risicoreductie (95%-BI) <sup>b</sup>	52% (28%, 68%)		

<sup>a</sup> P-waarden volgens logranktoets. P-waarden voor URAI verwijzen naar de nulhypothese dat er een verschil zou zijn in werkzaamheid tussen de subgroepstrata (URAI, geen URAI).

<sup>b</sup> Relatieve risicoreductie berekend voor mITT op basis van incident-seroconversie, d.w.z. optredend in de periode na uitgangssituatie tot en met 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 gedetecteerd	Geen geneesmiddel gedetecteerd	Relatieve risicoreductie (2-zijdig 95%-BI) <sup>a</sup>
HIV-positieve proefpersonen	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-negatieve proefpersonen, gematchte controle	63 (44%)	81 (56%)	–

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

In het klinische onderzoek Partners PrEP (CO-US-104-0380) werden emtricitabine/tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxil 245 mg (als fumaraat) of een placebo beoordeeld bij 4.758 niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen uit Kenia of Oeganda in serodiscordante heteroseksuele paren. 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)	Tenofovirdisoproxil 245 mg (als fumaraat) (n=1584)	Emtricitabine/tenofovirdisoproxil (n=1579)
<b>Leeftijd (jaar), mediaan (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Geslacht, N (%)</b>			
Man	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Vrouw	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Belangrijkste kenmerken paren, N (%) of mediaan (Q1, Q3)</b>			
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 op de hoogte van discordantie	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

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

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

	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg (als fumaraat)	Emtricitabine/tenofovirdisoproxil
<b>Seroconversies / N<sup>a</sup></b>	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%)

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

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

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

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

<sup>b</sup> 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 12 jaar zijn niet vastgesteld.

### *Behandeling van HIV-1-infectie bij de pediatrische populatie*

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

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

### *Onderzoeken met emtricitabine*

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

### *Onderzoeken met tenofoviridisoproxil*



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

Bij patiënten die een behandeling met tenofovirdisoproxil of placebo kregen, was de gemiddelde BMD Z-score voor de lendenwervelkolom respectievelijk -1,004 en -0,809, en was de gemiddelde BMD Z-score voor het gehele lichaam respectievelijk -0,866 en -0,584 in de uitgangssituatie. Gemiddelde veranderingen in week 48 (einde van de dubbelblinde fase) waren -0,215 en -0,165 in de BMD Z-score voor de lendenwervelkolom en -0,254 en -0,179 in de BMD Z-score voor het gehele lichaam voor respectievelijk de tenofovirdisoproxil- en de placebogroep. De gemiddelde percentuele BMD-toename was kleiner in de tenofovirdisoproxilgroep dan in de placebogroep. In week 48 hadden zes adolescenten in de tenofovirdisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep significant BMD-verlies in de lendenwervelkolom (gedefinieerd als een verlies van > 4%). Van de 28 patiënten die gedurende 96 weken een behandeling met tenofovirdisoproxil ondergingen, namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lendenwervelkolom en met -0,458 voor het gehele lichaam.

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

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

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9,0%) die werden blootgesteld aan tenofovirdisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan

de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofovirdisoproxil (mediane blootstelling aan tenofovirdisoproxil 331 weken).

#### *Pre-expositie profylaxe bij de pediatrische populatie*

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De bio-equivalentie van één filmomhulde tablet emtricitabine/tenofovirdisoproxil met één harde capsule emtricitabine 200 mg en één filmomhulde tablet tenofovirdisoproxil 245 mg is vastgesteld na toediening van één enkele dosis aan nuchtere gezonde proefpersonen. Na orale toediening van emtricitabine/tenofovirdisoproxil aan gezonde proefpersonen worden emtricitabine en tenofovirdisoproxil snel geabsorbeerd en tenofovirdisoproxil 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/tenofovirdisoproxil met voedsel resulteerde in een vertraging van ongeveer drie kwartier bij het bereiken van maximale tenofovirconcentraties en een toename van de AUC en  $C_{max}$  van tenofovir met ca. 35% resp. 15% wanneer het werd toegediend met een vetrijke of lichte maaltijd, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. Om de absorptie van tenofovir te optimaliseren wordt aangeraden om Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Sandoz bij voorkeur in te nemen met voedsel.

### Distributie

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van emtricitabine en tenofovir ongeveer respectievelijk 1,4 l/kg en 800 ml/kg. Na orale toediening van emtricitabine of tenofovirdisoproxil worden emtricitabine en tenofovir uitgebreid gedistribueerd over het gehele lichaam. *In-vitro*-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was <4% en was onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 microg/ml. De *in-vitro*-proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 microg/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 tenofovirdisoproxil noch tenofovir een substraat is voor de CYP450-enzymen. Noch emtricitabine noch tenofovir remde *in vitro* geneesmiddelmetabolisering die werd gemedieerd door de belangrijkste humane CYP450-isoformen die zijn betrokken bij geneesmiddelbiotransformatie. Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

### Eliminatie

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

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

#### Ouderen

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

#### Geslacht

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

#### Etniciteit

Er is voor emtricitabine geen klinisch belangrijk farmacokinetisch verschil als gevolg van etniciteit vastgesteld. De farmacokinetiek van tenofovir (toegediend als tenofovirdisoproxil) is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

#### Pediatriische patiënten

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

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

#### Nierinsufficiëntie

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

De gemiddelde (%CV) emtricitabine-geneesmiddelblootstelling nam toe van 12 (25%) microg•u/ml bij proefpersonen met normale nierfunctie tot 20 (6%) microg•u/ml, 25 (23%) microg•u/ml en 34 (6%)

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

Er wordt verwacht dat het verlengde doseringsinterval voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie resulteert in hogere piekplasmaconcentraties en lagere  $C_{min}$ -waarden in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie. Bij proefpersonen met een terminale nieraandoening die hemodialyse nodig hebben, nam tussen twee dialyses de blootstelling aan emtricitabine gedurende 72 uur aanzienlijk toe tot 53 (19%) microg•u/ml, en die aan tenofovir gedurende 48 uur tot 42.857 (29%) ng•u/ml.

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

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

#### Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van emtricitabine/tenofoviridisoproxil werd niet onderzocht bij personen met leverinsufficiëntie.

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

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

### **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 naar tenofoviridisoproxil duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als

klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, wat relevant zou kunnen zijn voor klinisch gebruik. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen  $\geq 5$  maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening ( $\geq 40$  maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale fosfaatabsorptie was, met mogelijk secundaire verlaging van de BMD.

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 op 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 toonde alleen een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de levensvatbaarheidsindex en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearaat Gepregelatineerd maïszetmeel  
Lactosemonohydraat

*Filmomhulling:*

Hypromellose  
Lactosemonohydraat  
Titaandioxide (E 171)  
Triacetine  
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E 132)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 30 dagen.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Fles:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Blisterverpakking:

Bewaren beneden 30°C.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA-ALU-PVC/ALU blisterverpakking

Verpakkingsgrootten: 10, 30, 60 en 90 filmomhulde tabletten.

Witte ondoorzichtige fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een witte ondoorzichtige sluiting van polypropyleen en een silicagel droogmiddel.

Verpakkingsgrootten: 30, 60 (2x30) en 90 (3x30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 118839

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2017

Datum van laatste verlenging: 16 maart 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 28 mei 2024