SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 162 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, capsulevormige filmomhulde tabletten met een afmeting van ongeveer 19x9 mm en de opdruk ‘H’ op de ene kant en ‘E44’ op de andere kant.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van HIV-1-infectie:
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma is geïndiceerd voor gebruik in antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen (zie rubriek 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma 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 en 5.1).

Profylaxe vóór blootstelling (pre-exposure prophylaxis, PrEP):
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma is geïndiceerd in combinatie met maatregelen voor veiligere seks als profylaxe vóór blootstelling om het risico op seksueel verworven HIV-1-infectie bij volwassenen en adolescenten met een hoog risico te verminderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

Dosering

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

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

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

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

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

Speciale patiëntgroepen

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

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

Volwassenen met een nierfunctiestoornis:
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma 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: Doseringsaanbevelingen voor volwassenen met een nierfunctiestoornis

	Behandeling van HIV-1-infectie	**Profylaxe vóór blootstelling**
Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50-80 ml/min)	Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags (zie rubriek 4.4).	Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags bij niet met HIV-1 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 en tenofovirdisoproxil bij niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen met uiteenlopende mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).	Niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.
Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) en patiënten met hemodialyse	Niet aanbevolen, omdat de combinatietablet een passende dosisverlaging onmogelijk maakt.	Niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

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

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

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

Wijze van toediening

Orale toediening. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma dient bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen.

De tabletten met folielaag kunnen worden opgelost in ongeveer 100 ml water, sinaasappelsap of druivensap en onmiddellijk worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met HIV-1 met mutaties

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

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

Risico op resistentie met niet-gedetecteerde HIV-1-infectie:
Emtricitabine/tenofovirdisoproxil mag alleen worden gebruikt om het risico op het oplopen van HIV-1 te verminderen bij personen waarvan is vastgesteld dat ze HIV-1-negatief zijn (zie rubriek 4.3). Als emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 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 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 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 als profylaxe vóór blootstelling.

Belang van therapietrouw:
De effectiviteit van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 geïnfecteerde personen moeten met regelmatige tussenpozen worden gewezen op het belang van het zorgvuldig volgen van het dagelijks doseringsschema voor Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma.

<u>Patiënten met infectie met hepatitis B- of C-virus</u>

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

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

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

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

Stoppen van de behandeling met emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij patiënten geïnfecteerd met HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met HBV-infectie die stoppen met de behandeling met emtricitabine/tenofovirdisoproxil dienen

gedurende ten minste enige maanden middels klinisch en laboratoriumvervolgonderzoek na het stoppen van de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden. Indien passend kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden, omdat exacerbatie van hepatitis na stopzetting van de behandeling kan leiden tot leverdecompensatie.

Leverziekte

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

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

Gevolgen voor de nieren en botten bij volwassenen

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

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

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

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

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

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

met emtricitabine/tenofovirdisoproxil dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt, wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

De veiligheid voor de nieren met emtricitabine/tenofovirdisoproxil is alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min). Aanbevolen wordt om bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een creatinineklaring van 30-49 ml/min het doseringsinterval aan te passen (zie rubriek 4.2). Beperkte gegevens afkomstig van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en kan leiden tot verhoogde toxiciteit en mogelijk tot een ontoereikende respons. Bovendien werd in een klein klinisch onderzoek bij een subgroep patiënten met een creatinineklaring tussen 50 en 60 ml/min die elke 24 uur tenofovirdisoproxil in combinatie met emtricitabine ontvingen, een 2-4 keer hogere blootstelling aan tenofovir en een verslechtering van de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 5.2). Daarom is een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's noodzakelijk wanneer emtricitabine/tenofovirdisoproxil wordt gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van < 60 ml/min en dient de nierfunctie zorgvuldig te worden bewaakt. Daarnaast dient de klinische respons op de behandeling nauwlettend geobserveerd te worden bij patiënten aan wie emtricitabine/tenofovirdisoproxil met een verlengd doseringsinterval wordt gegeven. Het gebruik van emtricitabine/tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij patiënten die hemodialyse nodig hebben, omdat geen passende verlagingen van de dosis bereikt kunnen worden met de combinatietablet (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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

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

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

Behandeling van HIV-1-infectie
Tijdens een 144 weken durend gecontroleerd klinisch onderzoek (GS-99-903), waarin tenofovirdisoproxil vergeleken werd met stavudine in combinatie met lamivudine en efavirenz bij nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten, werd een kleine afname in de BMD van de heup en de wervelkolom waargenomen in beide behandelingsgroepen. Afname van de BMD van de wervelkolom en veranderingen in biomarkers voor de botten vanaf de uitgangswaarde waren in week 144 significant groter in

de groep die met tenofovirdisoproxil werd behandeld. Afname van de BMD van de heup was tot week 96 significant groter in deze groep. Er was echter geen verhoogd risico op fracturen of een aanwijzing voor klinisch relevante botafwijkingen gedurende 144 weken in dit onderzoek.

In andere (prospectieve en cross-sectionele) onderzoeken werden de meest uitgesproken afnames in de BMD waargenomen bij patiënten behandeld met 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, dienen in zijn algemeenheid alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose die een groot risico lopen op fracturen.

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

<u>Effecten op de nieren en botten bij pediatrische patiënten</u>

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/tenofovirdisoproxil 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/tenofovirdisoproxil 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/tenofovirdisoproxil 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/tenofovirdisoproxil 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 mogelijkheid van effecten op de nieren en de botten bij langdurig gebruik van emtricitabine/tenofovirdisoproxil.

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

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

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

Effecten op de botten
Gebruik van tenofovirdisproxil kan een afname in BMD veroorzaken. De effecten van met tenofovirdisoproxil verbonden veranderingen in BMD op de botgezondheid op de lange termijn en het toekomstige 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. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen

moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide -analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

Immuunreactiveringssyndroom

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

Opportunistische infecties

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

Osteonecrose

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

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

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

Een hoger risico op een nierfunctiestoornis is gemeld bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die 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 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 dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

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

De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen van deze gelijktijdige toediening, met name bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gelijktijdig met tenofovirdisoproxil en een gebooste 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)**.

Tripel nucleosiden therapie

Er is melding gemaakt van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten wanneer tenofovirdisoproxil gecombineerd werd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine bij eenmaaldaagse toediening. Er bestaat qua structuur een nauwe overeenkomst tussen lamivudine en emtricitabine en er zijn overeenkomsten in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van deze twee middelen. Derhalve kunnen dezelfde problemen worden waargenomen als emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 verminderde nierfunctie groter. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van emtricitabine/tenofovirdisoproxil aan ouderen.

Hulpstoffen

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accordpharma bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Omdat dit geneesmiddel emtricitabine en tenofovirdisoproxil bevat, kunnen interacties die met elk van deze middelen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 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 dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

Didanosine: Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de serumconcentraties van emtricitabine, tenofovir en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

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

Andere interacties

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

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

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	**Effecten op concentraties geneesmiddel**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met emtricitabine/**

	Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C_{max}, C_{min}, met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)	**tenofovirdisoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)**
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovir-gerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovir-gerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 tot ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 tot ↑ 66)	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovir-gerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenmene. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
NRTI's		
Didanosine/Tenofovirdisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine,.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofovirdisoproxil en didanosine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4). Verhoogde systemische blootstelling aan didanosine kan didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk doen toenemen. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine met een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	

		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_{max}: ↓ 24% (↓ 44 tot ↓ 12) C_{min}: NB Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 tot ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 tot ↑ 108) C_{min}: NB	Lamivudine en emtricitabine/tenofovirdisoproxil mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 2) C_{min}: NB Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 tot ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 tot ↑ 22) C_{min}: NB	Dosisaanpassing van efavirenz is niet nodig.
ANTI-INFECTIVA		
Antivirale middelen tegen het hepatitis B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil /Tenofovirdisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 tot ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 0) C_{min}: NB Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 tot ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 tot ↑ 6) C_{min}: NB	Adefovirdipivoxil en emtricitabine/tenofovirdisoproxil mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Antivirale middelen tegen het hepatitis C-virus (HCV)		
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.)[1]	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 tot ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 tot ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 tot ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 tot ↑ 49) Atazanavir:	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster'

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 tot ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 tot ↑ 64) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 tot ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 tot ↑ 57)	(bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)[1]	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 tot ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 tot ↓ 25) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 tot ↑ 63) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 tot ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 tot ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 tot ↑ 70)	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	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).

	GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 tot ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 tot ↑ 110)	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).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	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).

	Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 tot ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 tot ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 tot ↑ 126)	
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_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 tot ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 tot ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 tot ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 tot ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 tot ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 tot ↑ 44) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 tot ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 tot ↑ 48)	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen 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).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 tot ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 tot ↓ 29) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 tot ↓ 11)	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij

	C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 tot ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 tot ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 tot ↑ 59)	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).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 tot ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 tot ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 tot ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 tot ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 tot ↑ 57) C_{min}: ↔	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen 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).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg tweemaal daags) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen

(200 mg/245 mg q.d.)	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 tot ↑ 48) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 tot ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 tot ↑ 79)	toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 tot ↑ 67) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)	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.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir:	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).

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 tot ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 tot ↑ 92)	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)[3] + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: n.v.t. GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: n.v.t. Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}:↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/T	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10)	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

enofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) C_{min}: ↔	
Ribavirine/Tenofovirdisoproxil	Ribavirine: AUC: ↑ 26% (↑ 20 tot ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 tot ↑ 1) C_{min}: NB	Er is geen dosisaanpassing van ribavirine noodzakelijk.
Antivirale middelen tegen het herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 tot ↑ 11) C_{min}: NB Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 tot ↑ 1) C_{min}: NB	Er is geen dosisaanpassing van famciclovir noodzakelijk.
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/Tenofovirdisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 tot ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 tot ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 tot ↓ 9)	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat/Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 tot ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 tot ↑ 24) C_{min}: NB Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 tot ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 tot ↑ 6)	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk.
IMMUNOSUPPRESSIVA:		
Tacrolimus/Tenofovirdisoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 tot ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (↓ 3 tot ↑ 9) C_{min}: NB Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 tot ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 17 tot ↓ 5) C_{min}: NB Tenofovir:	Er is geen dosisaanpassing van tacrolimus noodzakelijk.

	AUC: ↑ 6% (↓ 1 tot ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 27) C_{min}: NB	
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon/Tenofovirdisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 tot ↑ 13) C_{max}: ↑ 5% (↓ 3 tot ↑ 14) C_{min}: NB	Er is geen dosisaanpassing van methadon noodzakelijk.

NB = niet berekend.
N.v.t. = niet van toepassing
[1] Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (tussenperioden van 12 uur) leverde vergelijkbare uitkomsten op.
[2] De meest voorkomende circulerende metaboliet van sofosbuvir.
[3] Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die worden verwacht bij HCV-geïnfecteerde patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine en tenofovirdisoproxil niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch zijn. De resultaten van dieronderzoek met emtricitabine en tenofovirdisoproxil duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Derhalve kan het gebruik van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 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 en tenofovirdisoproxil bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine of tenofovirdisoproxil op de vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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 voorgaande 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 2830 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 meest frequent gemelde bijwerking die voor de emtricitabine en 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 hierna in tabel 3 genoemd, per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100) of zelden (≥1/10.000, <1/1000).

Tabel 3: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met de individuele componenten van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik

Frequentie	**Emtricitabine**	**Tenofovirdisoproxil**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		
Vaak:	neutropenie	
Soms:	anemie[2]	
Immuunsysteemaandoeningen:		
Vaak:	allergische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:		
Zeer vaak:		hypofosfatemie[1]
Vaak:	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms:		hypokaliëmie[1]
Zelden:		lactaatacidose
Psychische stoornissen:		
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen	
Zenuwstelselaandoeningen:		
Zeer vaak:	hoofdpijn	duizeligheid
Vaak:	duizeligheid	hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen:		
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
Lever- en galaandoeningen:		
Vaak:	verhoogd aspartaataminotransferase	verhoogde transaminasen.

	(ASAT) in serum en/of verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) in serum, hyperbilirubinemie	
Zelden:		hepatische steatose, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen:		
Zeer vaak:		uitslag
Vaak:	vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie)[2]	
Soms:	angio-oedeem[3]	
Zelden:		angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:		
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase	
Soms:		rabdomyolyse[1], spierzwakte[1]
Zelden:		osteomalacie (die zich manifesteert als botpijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen)[1,3], myopathie[1]
Niet bekend:		Botdensiteit verlaagd[4]
Nier- en urinewegaandoeningen:		
Soms:		verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi
Zelden:		nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis)[3], nefrogene diabetes insipidus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:		
Zeer vaak:		asthenie
Vaak:	pijn, asthenie	

[1] Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.
[2] Bij toediening van emtricitabine aan pediatrische patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op.
[3] Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd, maar niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen of klinisch onderzoek bij pediatrische HIV-patiënten naar emtricitabine of in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma voor tenofovirdisoproxil. De frequentiecategorie 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 = 1563) of aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7319).
[4] Zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornis: 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 na stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil. Bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovirdisoproxil werd gestopt. Patiënten met risico op een nierfunctiestoornis (zoals

patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, voortgeschreden HIV-infectie, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen krijgen) lopen ondanks stoppen van de behandeling met tenofovirdisoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Lactaatacidose: Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovirdisoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil, met inbegrip van fatale afloop.

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

De beoordeling van bijwerkingen van tenofovirdisoproxil is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) bij 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met 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 pediatrische 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 pediatrische patiënten gemeld. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) waren de BMD Z-scores bij proefpersonen die 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 pediatrische 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^2. 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 speciale patiëntgroepen

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

HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie: In het onderzoek GS-01-934 was het bijwerkingenprofiel van emtricitabine en 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.

4.9 Overdosering

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

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Antivirale werking *in vitro*

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

Resistentie:

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

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

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

- Genotypische resistentie tegen efavirenz, voornamelijk de K103N-mutatie, ontwikkelde zich in virus van 13/19 (68%) patiënten in de groep met emtricitabine/tenofovirdisoproxil/efavirenz en in virus van 21/29 (72%) patiënten in de vergelijkingsgroep.

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 proefpersoenen 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 200 mg/245 mg-groep en 1 van de 8 proefpersonen in de placebogroep.

In het klinisch onderzoek Partners PrEP werden geen HIV-1-varianten met expressie van K65R, K70E, M184V of M184I ten tijde van de seroconversie aangetroffen onder de proefpersonen die tijdens het onderzoek met HIV-1 geïnfecteerd raakten. Bij 2 van de 14 proefpersonen met acute HIV-infectie ten tijde van inschrijving werd de mutatie K65R aangetroffen in het HIV van 1 van de 5 proefpersonen in de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg en werd de mutatie M184V (in verband gebracht met resistentie tegen emtricitabine) aangetroffen in het HIV van 1 van de 3 proefpersonen in de emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten-groep.

Klinische gegevens

Behandeling van HIV-1-infectie: Tijdens een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) kregen nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten een eenmaal daags regime met emtricitabine, tenofovirdisoproxil en efavirenz (n=255) of tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine en eenmaal daags efavirenz toegediend (n=254). Patiënten in de groep met emtricitabine en tenofovirdisoproxil kregen van week 96 tot week 144 emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten en efavirenz. In de uitgangssituatie hadden de gerandomiseerde groepen vergelijkbare mediane plasma-HIV-1 RNA-concentraties (5,02 en 5,00 log10 kopieën/ml) en CD4-tellingen (233 en 241 cellen/mm^3). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid tijdens dit onderzoek was het bereiken en handhaven van bevestigde HIV-1 RNA-concentraties < 400 kopieën/ml gedurende 48 weken. Secundaire analyses met betrekking tot de werkzaamheid gedurende 144 weken omvatten ook het percentage patiënten met HIV-1 RNA-concentraties < 400 of < 50 kopieën/ml en een verandering in CD4-telling vanaf de uitgangswaarde.

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

Tabel 4: Gegevens over de werkzaamheid in week 48 en week 144 uit onderzoek GS-01-934, waarbij emtricitabine, 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 vanaf uitgangswaarde (cellen/mm^3)	+190	+158	+312	+271
p-waarde	0,002[a]		0,089[a]	
Verschil (95% BI)	32 (9 tot 55)		41 (4 tot 79)	

* Patiënten die emtricitabine, 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=Time to Loss of Virologic Response
a: Van Elteren-test

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

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 log10 reductie of 4 tot 5 log10 reductie) (zie rubriek 4.4).

Profylaxe vóór blootstelling: In onderzoek iPrEx (CO-US-104-0288) werden emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten of een placebo beoordeeld bij 2499 niet met HIV-geïnfecteerde mannen (of transgender vrouwen) die seksuele omgang hadden met mannen en van wie werd aangenomen dat ze een hoog risico op HIV-infectie hadden. De proefpersonen werden gedurende 4237 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/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten (n=1251)**
Leeftijd (jaar), gemiddeld (SA)	27 (8,5)	27 (8,6)
Ras, N (%)		

Zwart/Afro-Amerikaans	97 (8)	117 (9)
Blank	208 (17)	223 (18)
Gemengd/anders	878 (70)	849 (68)
Aziatisch	65 (5)	62 (5)
Latijns-Amerikaans, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuele risicofactoren ten tijde van screening		
Aantal partners in voorgaande 12 weken, gemiddeld (SA)	18 (43)	18 (35)
URAI in voorgaande 12 weken, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI met HIV+ (of status onbekend) partner in voorgaande 6 maanden, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Betrokken bij transactionele seks in afgelopen 6 maanden, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partner met bekende HIV+-status, in afgelopen 6 maanden, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreactiviteit syfilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumtest herpessimplexvirus 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 staan vermeld in tabel 6. Er was een duidelijk verband tussen de werkzaamheid en de therapietrouw, beoordeeld aan de hand van detectie van geneesmiddelspiegels in plasma of intracellulair in een case-control onderzoek (tabel 7).

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

	Placebo	**Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten**	**P-waarde [a,b]**
mITT-analyse			
Seroconversies/N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Relatieve risicoreductie (95% BI)[b]	42% (18%, 60%)		
URAI binnen 12 weken voor screening, mITT-analyse			
Seroconversies/N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Relatieve risicoreductie (95% BI) [b]	52% (28%, 68%)		

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

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

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

Cohort	**Geneesmiddeldetectie**	**Geen geneesmiddeldetectie**	**Relatieve risicoreductie (2-zijdig 95% BI)[a]**
HIV-positieve proefpersonen	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-negatieve proefpersonen gematchte controle	63 (44%)	81 (56%)	---

[a] Relatieve risicoreductie berekend voor incident (post-baseline) seroconversie van de dubbelblinde behandelingsperiode en gedurende de follow-up-periode van 8 weken. Alleen monsters van proefpersonen gerandomiseerd naar emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten werden beoordeeld op detecteerbare tenofovirdisoproxil-DP-spiegels in plasma of intracellulair.

In het klinische onderzoek Partners PrEP (CO-US-104-0380) werden emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten, tenofovirdisoproxil 245 mg of een placebo beoordeeld bij 4758 niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen uit Kenia of Oeganda in serodiscordante heteroseksuele koppels. De proefpersonen werden gedurende 7.830 persoonsjaren gevolgd. Tabel 8 bevat een overzicht van de kenmerken in de uitgangssituatie.

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

	Placebo (n=1584)	**Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 1584)**	**Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten (n=1579)**
Leeftijd (jaar), mediaan (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Geslacht, N (%)			
Man	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Vrouw	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Belangrijkste kenmerken paren, N (%) of mediaan (Q1, Q3)			
Getrouwd met onderzoekspartner	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Aantal jaren samenlevend met onderzoekspartner	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Aantal jaren bewust van discordantie	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

De incidentie van HIV-seroconversie staat vermeld in tabel 9. Het aantal gevallen van HIV-1 seroconversie bij mannen was 0,24/100 persoonsjaren blootstelling aan emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten en het aantal gevallen van HIV-1 seroconversie bij vrouwen was 0,95/100 persoonsjaren blootstelling aan emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten. Er was voor de werkzaamheid een duidelijk verband tussen de therapietrouw, beoordeeld aan de hand van de detectie van de geneesmiddelspiegels in plasma of intracellulair, en deze was hoger voor deelnemers aan het subonderzoek die actieve begeleiding voor therapietrouw kregen, en zoals weergegeven in tabel 10.

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

	Placebo	**Tenofovirdisoproxil 245 mg**	**Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten**
Seroconversies/N[a]	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidentie per 100 persoonsjaren(95%-BI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relatieve risicoreductie (95% BI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

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

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

Kwantificatie onderzoeksgeneesmiddel	**Aantal met detectie van tenofovir/totaal monsters (%)**	**Geschat risico voor HIV-1 bescherming: detectie of geen detectie van tenofovir**

	Case	Cohort	Relatieve risicoreductie (95% BI)	p-waarde
FTC/tenofovirdisoproxil-groep[a]	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenofovirdisoproxil-groep[a]	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Subonderzoek therapietrouw	**Deelnemers subonderzoek therapietrouw[b]**			
	Placebo	**Tenofovirdisoproxil 245 mg + emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten**	**Relatieve risicoreductie (95% BI)**	**p-waarde**
Seroconversies / N[b]	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

[a] 'Case' = HIV-seroconverter; 'Cohort' = 100 willekeurig geselecteerde proefpersonen uit zowel de groep met tenofovirdisoproxil 245 mg als met emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg tabletten. Alleen case- of cohort-monsters van proefpersonen gerandomiseerd naar tenofovirdisoproxil 245 mg of emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg werden beoordeeld op detecteerbare tenovofirspiegels in plasma.
[b] Deelnemers aan het subonderzoek kregen actieve begeleiding voor therapietrouw, bijv. onaangekondigde bezoeken thuis en telling van pillen, en advies om de therapietrouw voor het geneesmiddel te verbeteren.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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/tenofovirdisoproxil uitgevoerd bij pediatrische patiënten met een HIV-1-infectie.

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

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

Onderzoeken met tenofovirdisoproxil
In onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 met HIV-1 geïnfecteerde, reeds eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofovirdisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerd achtergrondschema ('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 adolescente patiënten wordt echter een voordeel verwacht op basis van extrapolatie van gegevens voor volwassenen en vergelijkende farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2).

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

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 tenofovirdisoproxil-behandelingsgroep en 92% van de patiënten in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep een HIV-1-RNA-concentratie < 400 kopieën/ml. Het verschil in het percentage patiënten dat < 400 kopieën/ml in week 48 behield, werd hoofdzakelijk beïnvloed door het grotere aantal stopzettingen in de tenofovirdisoproxilbehandelingsgroep. Wanneer ontbrekende gegevens werden uitgesloten, had 91% van de patiënten in de tenofovirdisoproxil-behandelingsgroep en 94% van de patiënten in de stavudine- of zidovudinebehandelingsgroep 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 tenofovirdisoproxil 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 vertoonde 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 emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tablet met één emtricitabine 200 mg harde capsule en één tenofovirdisoproxil 245 mg filmomhulde tablet werd vastgesteld na toediening van één enkele dosis aan nuchtere gezonde proefpersonen. Na orale toediening van emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tablet 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 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten met voedsel resulteerde in een vertraging van ongeveer drie kwartier bij het bereiken van maximale tenofovirconcentraties en toenamen in tenofovir AUC en C_{max} van ca. 35% resp. 15%, wanneer toegediend met een vetrijke of lichte maaltijd, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. Om de absorptie van tenofovir te optimaliseren, wordt aangeraden om emtricitabine/tenofovirdisoproxil 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 verdeeld over het gehele lichaam. *In vitro* binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. De *in vitro* proteïnebinding van tenofovir aan plasma- of serumproteïne was minder dan respectievelijk 0,7 en 7,2%, bij een tenofovirconcentratie van 0,01 tot 25 µg/ml.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Ouderen

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met emtricitabine of tenofovir (toegediend als 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 met betrekking tot etniciteit vastgesteld. De farmacokinetiek van tenofovir (toegediend als tenofovirdisoproxil) is niet specifiek onderzocht bij verschillende etnische groepen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten uitgevoerd bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar). De *steady-state* farmacokinetiek van tenofovir is beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde adolescente patiënten (leeftijd 12 tot < 18 jaar) met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg en bij 23 met HIV-1 geïnfecteerde kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar. De blootstelling aan tenofovir die werd bereikt bij deze pediatrische patiënten die een dagdosis tenofovirdisoproxil 245 mg oraal of 6,5 mg/kg lichaamsgewicht tenofovirdisoproxil kregen tot een maximale dosis van 245 mg was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags kregen. Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken 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 blootstellingen 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.

Nierfunctiestoornis

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

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

2185 (12%) µg•h/ml bij proefpersonen met normale nierfunctie tot respectievelijk 3064 (30%) µg•h/ml, 6009 (42%) µg•h/ml en 15.985 (45%) µg•h/ml bij proefpersonen met lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis.

Er wordt vermoed, dat het verhoogde doseringsinterval voor emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met matig-ernstige nierfunctiestoornis resulteert in hogere plasma-piekconcentraties en lagere C_{min}-spiegels in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie. Bij proefpersonen met terminale nieraandoening (End Stage Renal Disease, ESRD) die hemodialyse nodig hebben, namen tussen twee dialyses de concentraties bij emtricitabine gedurende 72 uur aanzienlijk toe tot 53 (19%) µg•h/ml, en bij tenofovir gedurende 48 uur tot 42.857 (29%) ng•h/ml.

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

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir (toegediend als tenofovirdisoproxil) 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).

Leverfunctiestoornis

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

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

Aan niet met HIV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van leverfunctiestoornis gedefinieerd volgens de Child-Pugh-Turcotte (CPT)-classificatie werd één enkele dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil toegediend. De farmacokinetiek van tenofovir veranderde bij personen met een leverfunctiestoornis niet substantieel, wat erop duidt dat er bij deze personen geen dosisaanpassing noodzakelijk is. De gemiddelde (%CV) tenofovir C_{max} - en AUC0-∞-waarden waren bij personen met een normale leverfunctie respectievelijk 223 (34,8%) ng/ml en 2.050 (50,8%) ng•h/ml in vergelijking met 289 (46,0%) ng/ml en 2.310 (43,5%) ng•h/ml bij personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en 305 (24,8%) ng/ml en 2.740 (44,0%) ng•h/ml bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Tenofovirdisoproxil: Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie over tenofovirdisoproxil duidt niet op een speciaal risico voor mensen. In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met ratten, honden en apen, met blootstellingsniveaus die hoger dan of even hoog als klinische blootstellingsniveaus waren, zijn onder meer nier- en bottoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, hetgeen relevant zou kunnen zijn voor

klinische doeleinden. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke vermindering van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire verlaging van de BMD was.

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

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

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

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Croscarmellose natrium
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Gepregelatineerd maïszetmeel

Filmomhulling:
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Glyceroltriacetaat
Indigokarmijn Aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

OPA-Al-PVC/Al Blisterverpakking: Bewaren beneden 30 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:
Verpakkingen met OPA-Al-PVC/Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen met 30x1 tabletten per doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 122434

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 september 2019
Datum van laatste verlenging: 03 april 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.6: 1 februari 2024.

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