

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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 filmomhulde tablet bevat 0,76 mg sojalecithine
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “EM” aan de ene zijde en “144” aan de andere zijde van de tablet. De afmetingen van de tablet zijn ongeveer 19,20 mm x 9,70 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van HIV-1 infectie:

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

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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).

Pre-expositieprofylaxe (PrEP):

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

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

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

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

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen: Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

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

Volwassenen met een nierfunctiestoornis:

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed dient bij personen met een creatinineklaring (CrCl) < 80 ml/min alleen te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen groter zijn dan de mogelijke risico's. Zie Tabel 1.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor volwassenen met een nierfunctiestoornis

	Behandeling van HIV-1-infectie	Pre-expositieprofylaxe
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 hemodialysepatiënten	Niet aanbevolen omdat de juiste dosisverlagingen niet kunnen worden bereikt met de combinatietablet.	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: Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten:

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik. Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed dient bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen.

De filmomhulde tablet kan worden opgelost in ongeveer 100 ml water, sinaasappelsap of druivensap en onmiddellijk worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda of soja, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik als pre-expositieprofylaxe bij personen met onbekende of positieve HIV-status.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met HIV-1 met mutaties

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed 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 preventie van HIV-1-infectie

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet altijd effectief voor preventie van het oplopen van HIV-1. Het tijdstip van aanvang van bescherming na de start met emtricitabine/tenofoviridisoproxil is niet bekend.

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed mag alleen worden gebruikt voor pre-expositieprofylaxe als onderdeel van een algemene strategie ter preventie van HIV-1-infectie, die ook 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 testen op andere seksueel overdraagbare infecties).

Risico van resistentie met niet-gedetecteerde HIV-1-infectie:

Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed mag alleen worden gebruikt om het risico op het oplopen van HIV-1 te verminderen bij personen van wie is vastgesteld dat ze HIV-1-negatief zijn (zie rubriek 4.3). Als Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed voor pre-expositieprofylaxe wordt gebruikt moet HIV-negativiteit regelmatig opnieuw worden bevestigd (bijv. ten minste om de 3 maanden) met een gecombineerde antigeen/antilichaamtest.

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

In geval van klinische symptomen overeenkomend met een acute virusinfectie en vermoeden van recente (< 1 maand) blootstelling aan HIV-1 moet het gebruik van

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed ten minste een maand worden uitgesteld en moet de HIV-1-status nogmaals worden bevestigd voordat wordt begonnen met gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed als pre-expositieprofylaxe.

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 geïnfekteerde personen moeten met regelmatige tussenpozen worden gewezen op het belang van het zorgvuldig volgen van het dagelijkse doseringsschema voor Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed.

Patiënten met een infectie met het hepatitis B- of C-virus

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

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofovirdisoproxil voor pre-expositieprofylaxe 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 bij patiënten met een chronische HBV-infectie.

Stopzetting van de behandeling met emtricitabine/tenofovirdisoproxil bij patiënten met een HBV-infectie kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met een HBV-infectie die stoppen met de behandeling met emtricitabine/tenofovirdisoproxil, dienen gedurende ten minste enige maanden na stopzetting van de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden middels klinisch en laboratoriumvervolgonderzoek. Indien passend kan hervatting van de behandeling van hepatitis B gerechtvaardigd zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stopzetting van de behandeling afgeraden, omdat exacerbatie van hepatitis na 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 er is geen dosisaanpassing nodig. 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 geïnfekteerde patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van leverfunctiestoornissen gedurende antiretrovirale combinatietherapie (CART) en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Als er bewijs bestaat dat de leverziekte bij dergelijke patiënten verslechtert, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gevolgen voor de nieren en botten bij volwassenen

Effecten op de nieren

Emtricitabine en tenofovir worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren door een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Nierfalen, 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 Tillomed voor de behandeling van HIV-1-infectie of voor gebruik bij pre-expositieprofylaxe, 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 om de 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 is afgenomen bij een patiënt die met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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 Tillomed overwogen te worden. Onderbreking van de behandeling met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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 werden in een klein klinisch onderzoek bij een subgroep patiënten met een creatinineklaring tussen 50 en 60 ml/min die om de 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 Tillomed wordt gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring van < 60 ml/min en dient de nierfunctie zorgvuldig gecontroleerd te worden. Daarnaast dient de klinische respons op de behandeling nauwlettend geobserveerd te worden bij patiënten die Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed met een verlengd doseringsinterval ontvangen. Het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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/tenofoviridisoproxil is niet onderzocht bij niet met HIV-1 geïnfekteerde personen met een creatinineklaring < 60 ml/min en wordt daarom 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 is afgenomen bij iemand die

emtricitabine/tenofoviridisoproxil krijgt voor pre-expositieprofylaxe, 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 naar < 60 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient onderbreking van het gebruik van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed overwogen te worden.

Onderbreking van het gebruik van Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed 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 tenofoviridisoproxil geïnduceerde proximale renale tubulopathie (zie rubriek 4.8).

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

Behandeling van HIV-1-infectie

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

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

Pre-expositieprofylaxe

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

Effecten op de nieren en botten bij pediatrische patiënten

Er zijn onzekerheden ten aanzien van de langetermijneffecten van tenofoviridisoproxil op nieren en botten tijdens de behandeling van HIV-1-infectie bij de pediatrische populatie en de langetermijneffecten op nieren en botten voor emtricitabine/tenofoviridisoproxil bij gebruik als pre-expositieprofylaxe bij niet-geïnfekteerde adolescenten (zie rubriek 5.1). Bovendien kan de omkeerbaarheid van nefrotoxiciteit na het stoppen met tenofoviridisoproxil voor de behandeling van HIV-1 of na stoppen met emtricitabine/tenofoviridisoproxil als pre-expositieprofylaxe 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/Tenofoviridisoproxil Tillomed voor de behandeling van HIV-1-infectie of voor pre-expositieprofylaxe, de gepaste controle tijdens de

behandeling te bepalen (met inbegrip van de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van suppletie te overwegen.

Bij gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed als pre-expositieprofylaxe dienen personen bij elk bezoek te worden onderzocht om te bepalen of ze nog steeds een hoog risico van HIV-1-infectie lopen.

Het risico van HIV-1-infectie moet worden afgewogen tegen de mogelijkheid van effecten op de nieren en de botten bij langdurig gebruik van emtricitabine/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 het starten met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed voor de behandeling van HIV-1 of voor pre-expositieprofylaxe worden beoordeeld en moet tijdens het gebruik worden gecontroleerd, net als bij volwassenen (zie boven).

Maatregelen betreffende de nierfunctie

Indien vastgesteld wordt dat het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is bij een pediatrische patiënt die met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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 vermoede of gedetecteerde nierafwijkingen moet een nefroloog worden geraadpleegd om onderbreking van het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed te overwegen. Onderbreking van het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed moet ook worden overwogen in 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 Tillomed wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). De behandeling met Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed mag niet worden gestart bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis en moet worden stopgezet bij pediatrische patiënten die tijdens het gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed een nierfunctiestoornis ontwikkelen.

Effecten op het bot

Gebruik van tenofovirdisoproxil kan een afname van de BMD veroorzaken. De effecten van tenofovirdisoproxil geassocieerde veranderingen van de BMD op de gezondheid van botten op lange termijn en het risico op fracturen in de toekomst zijn onzeker (zie rubriek 5.1).

Indien er bij pediatrische patiënten botafwijkingen worden gedetecteerd of vermoed tijdens gebruik van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed, 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 richtlijnen voor HIV-behandeling. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleosideanalogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betrof voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en stofwisselingsstoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische stoornissen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische stoornissen 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 de antiretrovirale combinatietherapie (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 een ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig worden behandeld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

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

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere 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 met andere geneesmiddelen

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

Er zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld na het starten met een hoge dosis of meerdere doses niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en bij wie sprake was van risicofactoren voor een nierfunctiestoornis. Als Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed tegelijk met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd 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. Nauwlettende controle van de nierfunctie is bij deze patiënten 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 Tillomed 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 Tillomed 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 versterker (ritonavir of cobicistat).

De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische versterker is niet vastgesteld. De potentiële risico's en voordelen die met gelijktijdige toediening gepaard gaan, dienen overwogen te worden, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico voor een nierfunctiestoornis. Patiënten die ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir tegelijk met tenofovirdisoproxil en een versterkte HIV-proteaseremmer krijgen, dienen gecontroleerd te worden op bijwerkingen met betrekking tot tenofovirdisoproxil.

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine

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

Triple-nucleoside-therapie

Er zijn meldingen geweest van een hoog percentage van virologisch falen en optreden van resistentie in een vroeg stadium bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten, wanneer tenofovirdisoproxil werd gecombineerd met lamivudine en abacavir of met lamivudine en didanosine in een eenmaal daags doseerschema. Er is een sterke structurele overeenkomst tussen lamivudine en emtricitabine en er zijn overeenkomsten in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van deze twee middelen. Daarom kunnen dezelfde problemen optreden wanneer emtricitabine/tenofovirdisoproxil wordt toegediend met een derde nucleosideanaloog.

Ouderen

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil is niet onderzocht 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 Tillomedl aan ouderen.

Sojalecithine

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed bevat sojalecithine.

Als een patiënt overgevoelig is voor pinda of soja, dient Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed niet te worden gebruikt.

Natrium

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Aangezien Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed emtricitabine en tenofovirdisoproxil bevat, kunnen interacties die bij elk van deze middelen zijn vastgesteld, ook optreden bij emtricitabine/tenofovirdisoproxil. 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 toediening van elk geneesmiddel afzonderlijk.

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

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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 Tillomed dient niet gelijktijdig toegediend te worden met adefovirdipivoxil.

Didanosine: Gelijktijdige toediening van Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Tillomed 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 Tillomed moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotisch 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 de afzonderlijke component(en) hiervan en andere geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 2 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”, tweemaal daags als “b.i.d.”

en eenmaal daags als “q.d.”). Voor zover beschikbaar zijn 90%-betrouwbaarheidsintervallen tussen haakjes weergegeven.

Tabel 2: Interacties tussen emtricitabine/tenofoviridisoproxil of individuele component(en) hiervan en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofoviridisoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Proteaseremmers		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (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%	Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/Ritovanir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (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)	Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
--	--	--

	waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	
NRTI's		
Didanosine/Tenofovirdisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine leidt tot een toename van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofovirdisoproxil en didanosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Door stijging van de systemische blootstelling aan didanosine nemen didanosinegerelateerde bijwerkingen mogelijk toe. Zelden zijn pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, gemeld. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en didanosine in een dosis van 400 mg per dag is gepaard gegaan met een significante afname van het aantal CD4-cellen, mogelijk veroorzaakt door een intracellulaire interactie die tot een stijging van gefosforyleerd (d.w.z. werkzaam) 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.
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
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 dienen niet tegelijk te 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	Er is geen aanpassing van de dosis efavirenz noodzakelijk.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C _{max} , C _{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFECTIVA		
Antivirale middelen tegen het hepatitis B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil /Tenofovir disoproxil	<p>Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 tot ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 0) C_{min}: NB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 tot ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 tot ↑ 6) C_{min}: NB</p>	Adefovirdipivoxil en emtricitabine/tenofovir disoproxil dienen niet tegelijk te 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/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ₁	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 tot ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 tot ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 tot ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 tot ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 tot ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 tot ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 tot ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 tot ↑ 57)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir als gevolg van gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen zorgen voor toename van bijwerkingen als gevolg van tenofovir disoproxil, waaronder nierfunctiestoornissen. De veiligheid van tenofovir disoproxil wanneer het wordt gebruikt met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische versterker (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie gecontroleerd te worden, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C _{max} , C _{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritovanir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 tot ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 tot ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 tot ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 tot ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 tot ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 tot ↑ 70)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir als gevolg van gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritovanir kunnen zorgen voor toename van bijwerkingen als gevolg van tenofovir disoproxil, waaronder nierfunctiestoornissen. De veiligheid van tenofovir disoproxil wanneer het wordt gebruikt met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische versterker (bijv. ritovanir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie gecontroleerd te worden, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovir disoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

	<p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	
Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)</p>	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 tot ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 (↑ 74 tot ↑ 110)</p>	Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
--	--	---

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 tot ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 tot ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 tot ↑ 126)</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>
--	--	---

<p>Geneesmiddel per therapeutisch gebied</p>	<p>Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)</p>	<p>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 tot ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 tot ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 tot ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 tot ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 tot ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 tot ↑ 44)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir als gevolg van gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en atazanavir/ritonavir kunnen zorgen voor toename van bijwerkingen als gevolg van tenofoviridisoproxil, waaronder nierfunctiestoornissen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil wanneer het wordt gebruikt met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische versterker (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

	<p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 tot ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 tot ↑ 48)</p>	
--	---	--

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritovanir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 tot ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 tot ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 tot ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 tot ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 tot ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 tot ↑ 59)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir als gevolg van gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritovanir kunnen zorgen voor toename van bijwerkingen als gevolg van tenofovirdisoproxil, waaronder nierfunctiestoornissen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil wanneer het wordt gebruikt met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische versterker (bijv. ritovanir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 tot ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 tot ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 tot ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 tot ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 tot ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir als gevolg van gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen zorgen voor toename van bijwerkingen als gevolg van tenofoviridisoproxil, waaronder nierfunctiestoornissen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil wanneer het wordt gebruikt met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische versterker (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>
---	--	---

<p>Geneesmiddel per therapeutisch gebied</p>	<p>Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)</p>	<p>Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

	<p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 tot ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 tot ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 tot ↑ 79)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 tot ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)</p>	<p>Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir en efavirenz leidt naar verwachting tot daling van de plasmaconcentraties van velpatasvir. Gelijktijdige toediening van sofosbuvir/velpatasvir met efavirenz bevattende regimes wordt niet aanbevolen.</p>

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

	<p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 tot ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 tot ↑ 92)</p>	
<p>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.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N.v.t.</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N.v.t.</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir als gevolg van gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen zorgen voor toename van bijwerkingen als gevolg van tenofovirdisoproxil, waaronder nierfunctiestoornissen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil wanneer het wordt gebruikt met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische versterker (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld. Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>

Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) C _{min} : ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
---	--	-----------------------------------

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Gemiddelde procentuele verandering in AUC, C _{max} , C _{min} met 90% betrouwbaarheidsintervallen waar deze beschikbaar zijn (mechanisme)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabine 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ribavirine/Tenofovirdisoproxil	Ribavirine: AUC: ↑ 26% (↑ 20 tot ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 tot ↑ 1) C _{min} : NB	Er is geen aanpassing van de dosis 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 aanpassing van de dosis 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 nodig.
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 aanpassing van de dosis norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk.

IMMUNOSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 tot ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 tot ↑ 9) C _{min} : NB Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 tot ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 tot ↓ 5) C _{min} : NB Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 tot ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 27) C _{min} : NB	Er is geen aanpassing van de dosis tacrolimus noodzakelijk.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon/Tenofoviridisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 tot ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 tot ↑ 14) C _{min} : NB	Er is geen aanpassing van de dosis methadon noodzakelijk.

NB = niet berekend.

N/A = niet van toepassing

¹ Gegevens verkregen op basis van gelijktijdige toediening met ledipasvir/sofosbuvir. Toediening in fasen (met tussenpozen 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 met HCV geïnfecteerde patiënten.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten) wijst erop dat er geen malformaties of foeto-/neonatale toxiciteit is in relatie tot emtricitabine en tenofoviridisoproxil. De resultaten van dieronderzoek met emtricitabine en tenofoviridisoproxil duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Daarom kan het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil indien nodig worden overwogen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

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/tenofoviridisoproxil op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine of tenofoviridisoproxil op de vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter worden geïnformeerd dat duizeligheid is gemeld tijdens de behandeling met zowel emtricitabine als tenofoviridisoproxil.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Pre-expositieprofylaxe: Er werden geen nieuwe bijwerkingen van emtricitabine en tenofoviridisoproxil vastgesteld in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken (iPrEx, Partners PrEP) waarin 2830 niet met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen emtricitabine/tenofoviridisoproxil eenmaal daags ontvingen voor pre-expositieprofylaxe. De patiënten werden voor een mediane periode van respectievelijk 71 weken en 87 weken gevolgd. De meest frequent gemelde bijwerking in de emtricitabine/tenofoviridisoproxil-groep in het iPrEx-onderzoek was hoofdpijn (1%).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketinggebruik voor met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die ten minste mogelijk verband houden met de behandeling met de componenten van emtricitabine/tenofoviridisoproxil, worden hierna in tabel 3 genoemd, per systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen genoemd naar afnemende ernst. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, tot $< 1/1.000$).

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

Frequentie	Emtricitabine	Tenofoviridisoproxil
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>		
Vaak:	neutropenie	
Soms:	anemie ²	
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>		
Vaak:	allergische reactie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>		
Zeer vaak:		hypofosfatemie ¹
Vaak:	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms:		hypokaliëmie ¹
Zelden:		lactaatacidose
<i>Psychische stoornissen:</i>		
Vaak:	insomnia, abnormale dromen	
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	hoofdpijn	duizeligheid
Vaak:	duizeligheid	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylase inclusief verhoogde pancreas-amylase, verhoogd serum lipase, braken, buikpijn, dyspepsie	abdominale pijn, abdominale distensie, flatulentie
Soms:		pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>		
Vaak:	verhoogde serum-aspartaataminotransferase (ASAT) en/of verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT), hyperbilirubinemie	verhoogde transaminasen
Zelden:		leversteatose, hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:		huiduitslag
Vaak:	vesicobulleuze uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapuleuze uitslag, uitslag, pruritus, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) ²	
Soms:	angio-oedeem ³	
Zelden:		angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	verhoogde creatinekinase	
Vaak:		botmineraaldichtheid verlaagd
Soms:		rhabdomyolyse ¹ , spierzwakte ¹
Zelden:		osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen) ^{1,3} , myopathie ¹
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>		
Soms:		verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi
Zelden:		nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis) ³ , nefrogene diabetes insipidus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:		
Zeer vaak:		asthenie
Vaak:	pijn, asthenie	

¹ Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale renale tubulopathie. Er wordt van uitgegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzakelijk verband staat met tenofovirdisoproxil.

² Anemie kwam vaak voor en huidverkleuring (meer pigmentatie) kwam zeer vaak voor toen emtricitabine werd toegediend aan pediatrie patiënten.

³ Deze bijwerking werd vastgesteld via postmarketingsurveillance, maar werd niet waargenomen in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen of klinische pediatrie HIV-onderzoeken naar emtricitabine of in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken of het *expanded access programme* voor tenofovirdisoproxil. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan emtricitabine in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken (n = 1563) of aan tenofovirdisoproxil in gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken en het *expanded access programme* (n = 7319).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornis: Omdat emtricitabine/tenofovirdisoproxil nierschade kan veroorzaken, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.4). Over het algemeen verdween of verbeterde proximale renale tubulopathie na stopzetting van tenofovirdisoproxil. Maar bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten verdwenen de dalingen in creatinineklaring niet helemaal, ondanks de stopzetting van tenofovirdisoproxil. Patiënten met een risico van een nierfunctiestoornis (zoals patiënten met renale risicofactoren in de uitgangssituatie, gevorderde HIV-ziekte, of patiënten die gelijktijdig nefrotoxische medicatie krijgen) hebben een verhoogd risico op onvolledig herstel van de nierfunctie ondanks stopzetting van tenofovirdisoproxil (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

Pediatrie patiënten

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

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

Afnames in BMD zijn bij pediatrie patiënten gemeld. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar), waren de BMD Z-scores die werden waargenomen bij proefpersonen die tenofoviridisoproxil kregen lager dan de BMD Z-scores die werden waargenomen bij proefpersonen die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen (in de leeftijd van 2 tot 15 jaar) waren de BMD Z-scores die werden waargenomen bij proefpersonen die overstapten op tenofoviridisoproxil lager dan de BMD Z-scores die werden waargenomen bij proefpersonen die hun stavudine- of zidovudine-bevattende behandelingsschema behielden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 89 met HIV-1 geïnfecteerde pediatrie patiënten met een mediane leeftijd van 7 jaar (bereik van 2 tot 15 jaar) blootgesteld aan tenofoviridisoproxil gedurende een mediaan van 331 weken. Bij acht van de 89 patiënten (9,0%) werd de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel gestopt wegens bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van hen werd de behandeling met tenofoviridisoproxil gestaakt. Zeven patiënten hadden geschatte waarden van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73m². Van hen ondervonden 3 patiënten gedurende de therapie een klinisch betekenisvolle afname in geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van de behandeling met tenofoviridisoproxil.

Andere speciale patiëntencategorieën

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

HIV-patiënten met gelijktijdige HBV- of HCV-infectie: In het onderzoek GS-01-934 was het bijwerkingenprofiel van emtricitabine en tenofoviridisoproxil bij een beperkt aantal met HIV geïnfecteerde patiënten met gelijktijdige HBV-infectie (n=13) of HCV-infectie (n=26) gelijk aan het bijwerkingenprofiel dat wordt waargenomen 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: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Bij een overdosis moet de persoon op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden, en moet 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 nucleosideanaloog van cytidine. Tenofovirdisoproxil wordt in vivo omgezet in tenofovir, een nucleoside-monofosfaat (nucleotide) analoog van adenosinemonofosfaat. Zowel emtricitabine als tenofovir werkt specifiek tegen humaan immunodeficiëntievirus (HIV-1 en HIV-2) en hepatitis B-virus.

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

Zowel emtricitabinetrfosfaat 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 activiteit *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-nucleosideanaloogremmers van HIV reverse-transcriptase.

Resistentie

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

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-mutatie waren kruisresistent tegen lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine. 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 met expressie van drie of meer thymidine-analoog geassocieerde mutaties (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAM's*), waaronder ofwel de M41L- of de L210W-mutatie in het reverse transcriptase, vertoonde verminderde gevoeligheid voor 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. Vanaf 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 - pre-expositieprofylaxe: Plasmamonsters uit 2 klinische onderzoeken van niet met HIV-1 geïnfecteerde proefpersonen (iPrEx en Partners PrEP) werden geanalyseerd op 4 HIV-1-varianten met expressie van aminozuursubstituties (te weten K65R, K70E, M184V en M184I) die in potentie tot resistentie tegen tenofovir of emtricitabine leiden. In klinisch onderzoek iPrEx werden geen HIV-1-varianten met expressie van K65R, K70E, M184V of M184I ten tijde van de seroconversie aangetroffen onder proefpersonen die na inschrijving voor het onderzoek met HIV-1 geïnfecteerd raakten. Bij 3 van de 10 proefpersonen met acute HIV-infectie ten tijde van inschrijving werden M184I- en M184V-mutaties aangetroffen in het HIV van 2 van de 2 proefpersonen in de emtricitabine/tenofovirdisoproxil-groep en 1 van de 8 proefpersonen in de placebogroep.

In het 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-groep.

Klinische gegevens

Behandeling van HIV-1 infectie: Tijdens een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek (GS-01-934) kregen nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten een eenmaal daags regime met emtricitabine, tenofoviridisoproxil en efavirenz (n = 255) of tweemaal daags een vaste combinatie van lamivudine en zidovudine en eenmaal daags efavirenz toegediend (n = 254). Patiënten in de groep met emtricitabine en tenofoviridisoproxil kregen van week 96 tot week 144 emtricitabine/tenofoviridisoproxil en efavirenz. In de uitgangssituatie hadden de gerandomiseerde groepen vergelijkbare mediane plasma-HIV-1 RNA-concentraties (5,02 en 5,00 log₁₀ kopieën/ml) en CD4-tellingen (233 en 241 cellen/mm³). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid tijdens dit onderzoek was het bereiken en handhaven van bevestigde HIV-1 RNA-concentraties < 400 kopieën/ml gedurende 48 weken. Secundaire werkzaamheidsanalyses gedurende 144 weken omvatten ook het percentage patiënten met HIV-1 RNA-concentraties < 400 of < 50 kopieën/ml en een verandering in CD4-telling vanaf de uitgangswaarde.

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

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

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

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

** De p-waarde op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test gestratificeerd voor de uitgangswaarde van het aantal CD4-cellen TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

a: Van Elteren-test

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

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

Pre-expositieprofylaxe: In onderzoek iPrEx (CO-US-104-0288) werd emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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 samenvatting gegeven in tabel 5.

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

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabine/ tenofoviridisoproxil (n = 1251)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (SA)	27 (8,5)	27 (8,6)
Etnische afkomst, 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 bij 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 incidenties 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 casus-controleonderzoek (tabel 7).

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

	Placebo	Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil	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 logranktoets. P-waarden voor URAI verwijzen naar de nulhypothese dat er een verschil zou zijn in werkzaamheid tussen de subgroepstrata (URAI, geen URAI).

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

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

Cohort	Geneesmiddel gedetecteerd	Geneesmiddel niet gedetecteerd	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-seroconversie (post-baseline) van de dubbelblinde behandelingsperiode en gedurende de follow-upperiode van 8 weken. Alleen monsters van proefpersonen gerandomiseerd naar emtricitabine/tenofoviridisoproxil werden beoordeeld op detecteerbare tenofoviridisoproxil-DP-spiegels in plasma of intracellulair.

In het klinische onderzoek Partners PrEP (CO-US-104-0380) werden emtricitabine/tenofoviridisoproxil, tenofoviridisoproxil 245 mg of een placebo beoordeeld bij 4758 niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen uit Kenia of Oeganda in serodiscordante heteroseksuele paren. De proefpersonen werden gedurende 7830 persoonsjaren gevolgd. Van de kenmerken in de uitgangssituatie wordt een samenvatting gegeven in tabel 8.

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

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

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

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

	Placebo	Tenofoviridisoproxil 245 mg	Emtricitabine/tenofoviridisoproxil
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-seroconversie (post-baseline). Vergelijking tussen de onderzoeksgroepen met het werkzame middel en placebo.

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

Kwantificatie onderzoeksgeneesmiddel	Aantal met detectie van tenofovir/totaal monsters (%)		Risicoschatting voor HIV-1-bescherming: Detectie versus 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		Relatieve risicoreductie (95%-BI)	p-waarde
	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg + emtricitabine/tenofovirdisoproxil		
Seroconversies/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

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

b Deelnemers aan het subonderzoek kregen actieve controle van de therapietrouw, bijv. onaangekondigde bezoeken thuis en telling van pillen, en begeleiding 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 pediatrische patiënten

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 achtergrondschem (‘optimised background regimen’, OBR). Vanwege beperkingen van het onderzoek werd een voordeel van tenofovirdisoproxil boven placebo niet aangetoond op basis van HIV-1-RNA-niveaus in het plasma in week 24. Voor 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil- en de placebogroep. De gemiddelde percentuele BMD-toename was kleiner in de tenofoviridisoproxilgroep dan in de placebogroep. In week 48 hadden zes adolescenten in de tenofoviridisoproxilgroep en één adolescent in de placebogroep significant BMD-verlies in de lendenwervelkolom (gedefinieerd als een verlies van > 4%). Van de 28 patiënten die gedurende 96 weken een behandeling met tenofoviridisoproxil ondergingen, namen de BMD Z-scores af met -0,341 voor de lendenwervelkolom en met -0,458 voor het gehele lichaam.

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

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

In onderzoek GS-US-104-0352 stopten 8 van de 89 pediatrische patiënten (9%) die werden blootgesteld aan tenofoviridisoproxil met de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen aan de nieren. Vijf proefpersonen (5,6%) hadden laboratoriumuitslagen die klinisch overeenkwamen met proximale niertubulopathie, en bij 4 van deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil (mediane blootstelling aan tenofoviridisoproxil 331 weken).

Pre-expositieprofylaxe bij pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor pre-expositieprofylaxe bij adolescenten die zich houden aan de dagelijkse dosering, zijn naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen met dezelfde mate van therapietrouw. De

mogelijke effecten op de nieren en botten bij langdurig gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil voor pre-expositieprofylaxe bij adolescenten zijn niet bekend (zie rubriek 4.4).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De bio-equivalentie van één emtricitabine/tenofoviridisoproxil filmomhulde tablet met één emtricitabine 200 mg harde capsule en één tenofoviridisoproxil 245 mg filmomhulde tablet werd vastgesteld na toediening van één enkele dosis aan nuchtere gezonde proefpersonen. Na orale toediening van emtricitabine/tenofoviridisoproxil aan gezonde proefpersonen worden emtricitabine en tenofoviridisoproxil snel geabsorbeerd en tenofoviridisoproxil wordt omgezet in tenofovir. Maximale emtricitabine- en tenofovirconcentraties in serum werden bij nuchtere patiënten binnen 0,5 tot 3,0 uur na toediening bereikt. Toediening van emtricitabine/tenofoviridisoproxil met voedsel resulteerde in een vertraging van ongeveer drie kwartier bij het bereiken van maximale tenofovirconcentraties en een toename van de AUC en C_{max} van tenofovir met resp. ca. 35% en 15% wanneer het werd toegediend met een vetrijke of lichte maaltijd, in vergelijking met toediening op de nuchtere maag. Om de absorptie van tenofovir te optimaliseren wordt aangeraden om Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Tillomed bij voorkeur in te nemen met voedsel.

Distributie

Na intraveneuze toediening was het distributievolume van emtricitabine en tenofovir respectievelijk ongeveer 1,4 l/kg en 800 ml/kg. Na orale toediening van emtricitabine of tenofoviridisoproxil worden emtricitabine en tenofovir uitgebreid gedistribueerd over het gehele lichaam. De in-vitro-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en was 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 25µg/ml.

Biotransformatie

Emtricitabine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide diastereomeren (ca. 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (ca. 4% van de dosis). In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat tenofoviridisoproxil noch tenofovir een substraat is 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 glucuronidering.

Eliminatie

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

Tenofovir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, zowel door filtratie als door actief tubulair transport, waarbij ca. 70-80% van de dosis onveranderd wordt uitgescheiden in de 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 onderdeel vormt van de eliminatie van tenofovir. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van tenofovir ca. 12 tot 18 uur.

Ouderen

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

Geslacht

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

Etniciteit

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

Pediatriische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met emtricitabine/tenofovirdisoproxil uitgevoerd bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar). De steady-state farmacokinetiek van tenofovir is beoordeeld bij 8 met HIV-1 geïnfecteerde adolescente patiënten (in de leeftijd van 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 pediatrie patiënten, die een dagdosis tenofovirdisoproxil 245 mg oraal kregen of 6,5 mg/kg lichaamsgewicht tenofovirdisoproxil tot een maximale dosis van 245 mg, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd bereikt bij volwassenen die eenmaal daags tenofovirdisoproxil 245 mg kregen. Er is geen farmacokinetisch onderzoek met tenofovirdisoproxil uitgevoerd 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.

Nierinsufficiëntie

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

ml/min, lichte nierinsufficiëntie bij CrCl = 50-79 ml/min, matige nierinsufficiëntie bij CrCl = 30-49 ml/min en ernstige nierinsufficiëntie bij CrCl = 10-29 ml/min).

De gemiddelde (%CV) emtricitabine-geneesmiddelblootstelling nam toe van 12 (25%) µg•u/ml bij proefpersonen met normale nierfunctie tot 20 (6%) µg•u/ml, 25 (23%) µg•u/ml en 34 (6%) µg•u/ml bij proefpersonen met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie. De gemiddelde (%CV) tenofovir-geneesmiddelblootstelling nam toe van 2.185 (12%) ng•u/ml bij proefpersonen met normale nierfunctie tot 3.064 (30%) ng•u/ml, 6.009 (42%) ng•u/ml en 15.985 (45%) ng•u/ml bij proefpersonen met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie.

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

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

De farmacokinetiek van emtricitabine en tenofovir (toegediend als 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).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van emtricitabine/tenofovirdisoproxil is niet onderzocht bij proefpersonen met leverinsufficiëntie.

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

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Tenofovirdisoproxil: Niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie naar 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 bottotoxiciteit en een afname van de serumfosfaatconcentratie gevonden, wat relevant zou kunnen zijn voor klinisch gebruik. Bottotoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een verlaagde BMD (ratten en honden). Bottotoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrie of volwassen patiënten; bottotoxiciteit bij juveniele geïnfecteerde apen trad 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-gerelateerde vermindering van intestinale fosfaatabsorptie was, met mogelijk secundaire verlaging van de BMD.

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

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

Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, zwangerschaps- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verminderde echter de viability index en het gewicht van de jongen in een peri- en 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
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Gepregelateerd zetmeel (maiszetmeel)

Filmcoatingmateriaal bestaat uit:

Lecithine (soja) (E322)
Polyvinylalcohol-gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Titaandioxide (E171)
Talk
Xanthaangom (E415)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

Voor HDPE-fles na eerste opening: 30 dagen.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:

Filmomhulde tabletten in aluminiumfolie als afdek materiaal en aluminium-aluminium als vormende folie, geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 30 x 1 en 90 x 1 filmomhulde tabletten.

Flessen:

HDPE-flessen met daarin droogmiddel (Canister-HDPE met daarin silicagel) met polypropyleen sluiting, die moeilijk door kinderen te openen is, met daarin 30 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden 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

Tillomed Pharma GmbH,
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld,
Duitsland

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

RVG 123624

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2020

Datum van laatste verlenging: 16 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 14 december 2024