

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emtricitabine/Tenofoviralafenamide Rockmed Pharma 200 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg emtricitabine en tenofoviralafenamidesuccinaat, overeenkomend met 10 mg tenofoviralafenamide.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 36,00 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, capsulevormige, filmomhulde tabletten met een afmeting van 14,70 mm x 7,50 mm, met aan de ene kant “L” en aan de andere kant “6” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Emtricitabine/Tenofoviralafenamide Rockmed Pharma moet worden toegediend zoals weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosis van Emtricitabine/Tenofoviralafenamide Rockmed Pharma in overeenstemming met het derde middel in het behandelingsregime van hiv

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

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

Overgeslagen doses

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

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Emtricitabine/Tenofoviralfenamide Rockmed Pharma overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet innemen.

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Emtricitabine/Tenofoviralfenamide Rockmed Pharma noodzakelijk (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij volwassenen of adolescenten (van ten minste 12 jaar oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg) met een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml/min is geen dosisaanpassing van Emtricitabine/Tenofoviralfenamide Rockmed Pharma noodzakelijk.

Emtricitabine/Tenofoviralfenamide Rockmed Pharma moet worden gestopt bij patiënten met een geschatte CrCl die tijdens de behandeling afneemt tot minder dan 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

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

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

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

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Emtricitabine/Tenofoviralfenamide Rockmed Pharma noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

Leverziekte

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

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

Gewicht en metabole parameters

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

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

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

en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere door cytomegalovirus veroorzaakte retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jirovecii* veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

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

Patiënten met gemuteerde hiv-1

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

Drievoudige nucleosidenbehandeling

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

Opportunistische infecties

Patiënten die emtricitabine/tenofoviralfenamide of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie blijven ontwikkelen, en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde aandoeningen.

Osteonecrose

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

Nefrotoxiciteit

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

Het wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan of bij aanvang van de behandeling met emtricitabine/tenofoviralfenamide bij alle patiënten wordt beoordeeld en dat die ook tijdens de behandeling, indien klinisch relevant, bij alle patiënten wordt gecontroleerd. Bij patiënten die een

klinisch significante vermindering van de nierfunctie krijgen of aanwijzingen voor proximale renale tubulopathie moet stopzetting van emtricitabine/tenofoviralfenamide worden overwogen.

Patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergaan

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

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

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

Emtricitabine/Tenofoviralfenamide Rockmed Pharma mag niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen die tenofoviralfenamide, tenofovirdisoproxil, emtricitabine, lamivudine of adefovirdipivoxil bevatten.

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Emtricitabine

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

Tenofoviralfenamide

Tenofoviralfenamide wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP). Geneesmiddelen die een sterke invloed hebben op de P-gp- en BCRP-activiteit kunnen zorgen voor veranderingen in de absorptie van tenofoviralfenamide. Geneesmiddelen die de P-gp-activiteit induceren (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital) zullen naar verwachting de absorptie van tenofoviralfenamide verlagen. Dit leidt tot een verlaagde

plasmaconcentratie van tenofoviralfenamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van emtricitabine/tenofoviralfenamide en de ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviralfenamide en andere geneesmiddelen die de P-gp- en BCRP-activiteit remmen (bijv. cobicistat, ritonavir, ciclosporine) zal naar verwachting de absorptie en de plasmaconcentratie van tenofoviralfenamide verhogen. Op basis van gegevens uit een *in-vitro*-onderzoek zal gelijktijdige toediening van tenofoviralfenamide en xanthineoxidaseremmers (bijv. febuxostat) de systemische blootstelling aan tenofovir *in vivo* naar verwachting niet verhogen.

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

Andere interacties

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

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

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

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden ¹	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C _{max} , C _{min} ²	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofoviralfenamide
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol Itraconazol	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ketoconazol of itraconazol, die krachtige P-gp-remmers zijn, zal naar verwachting de plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide verhogen.	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/10 mg eenmaal daags.
Fluconazol Isavuconazol	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van fluconazol of isavuconazol kan de plasmaconcentraties van tenofoviralfenamide verhogen.	Dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
Antimycobacteriële middelen		

Rifabutine Rifampicine Rifapentine	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralaferamide zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van rifampicine, rifabutine en rifapentine, allemaal P-gp-inductoren, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofoviralaferamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviralaferamide en rifabutine, rifampicine of rifapentine wordt niet aanbevolen.
--	--	---

Geneesmiddelen tegen het hepatitis C-virus		
Ledipasvir (90 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags), emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Er is geen dosisaanpassing van ledipasvir of sofosbuvir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
Ledipasvir (90 mg eenmaal daags)/ sofosbuvir (400 mg eenmaal daags), emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofoviralfenamide (25 mg eenmaal daags) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Er is geen dosisaanpassing van ledipasvir of sofosbuvir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).

Sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)/ velpatasvir (100 mg eenmaal daags), emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags)³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg eenmaal daags)⁷/ emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags)³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 m g eenmaal daags) ⁷ / emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/ tenofoviralfenamide (25 mg eenmaal daags) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralfenamide: AUC: ↑ 52% C _{max} : ↑ 32%	Er is geen dosisaanpassing van sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralfenamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Hiv-proteaseremmers		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (10 mg)	Tenofoviralfenamide: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/10 mg eenmaal daags.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (10 mg)	Tenofoviralfenamide: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/10 mg eenmaal daags.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (25 mg eenmaal daags) ⁵	Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/10 mg eenmaal daags.

Darunavir/ritonavir (800/100 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags)	Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/10 mg eenmaal daags.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags)	Tenofoviralfenamide: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/10 mg eenmaal daags.
Tipranavir/ritonavir	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralfenamide zijn niet onderzocht. Tipranavir/ritonavir leidt tot P-gp-inductie. De blootstelling aan tenofoviralfenamide zal naar verwachting afnemen wanneer tipranavir/ritonavir in combinatie met emtricitabine/tenofoviralfenamide wordt gebruikt.	Gelijktijdige toediening met emtricitabine/tenofoviralfenamide wordt niet aanbevolen.
Andere proteaseremmers	Het effect is niet bekend.	Er zijn geen gegevens beschikbaar waarmee doseringsadviezen kunnen worden gegeven voor gelijktijdige toediening met andere proteaseremmers.
Andere antiretrovirale middelen voor hiv		
Dolutegravir (50 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (10 mg eenmaal daags) ³	Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/25 mg eenmaal daags.
Rilpivirine (25 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (25 mg eenmaal daags)	Tenofoviralfenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/25 mg eenmaal daags.
Efavirenz (600 mg eenmaal daags), tenofoviralfenamide (40 mg eenmaal daags) ⁴	Tenofoviralfenamide: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 22%	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/25 mg eenmaal daags.

Maraviroc Nevirapine Raltegravir	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralaferamide zijn niet onderzocht. De verwachting is dat blootstelling aan tenofoviralaferamide niet wordt beïnvloed door maraviroc, nevirapine of raltegravir, en evenmin wordt verwacht dat het invloed heeft op de metabole en excretieroutes die relevant zijn voor maraviroc, nevirapine of raltegravir.	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralaferamide is 200/25 mg eenmaal daags.
ANTICONVULSIVA		
Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralaferamide zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne, allemaal P-gp-inductoren, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofoviralaferamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviralaferamide en oxcarbazepine, fenobarbital of fenytoïne wordt niet aanbevolen.
Carbamazepine (getitreerd van 100 mg tot 300 mg tweemaal daags), emtricitabine/tenofoviralaferamide (200 mg/25 mg eenmaal daags) ^{5,6}	Tenofoviralaferamide: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57% Gelijktijdige toediening van carbamazepine, een P-gp-inductor, leidt tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofoviralaferamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviralaferamide en carbamazepine wordt niet aanbevolen.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertraline (50 mg eenmaal daags), tenofoviralaferamide (10 mg eenmaal daags) ³	Tenofoviralaferamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sertraline: AUC: ↑ 9% C_{max}: ↑ 14%	Er is geen dosisaanpassing van sertraline noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralaferamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).

KRUIDENGENEESMIDDELEN		
St. Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralaferamide zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van St. Janskruid, een P-gp-inductor, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van tenofoviralaferamide, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie.	Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofoviralaferamide en St. Janskruid wordt niet aanbevolen.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine	Interacties met elk van de componenten van emtricitabine/tenofoviralaferamide zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ciclosporine, een krachtige P-gp-remmer, zal naar verwachting de plasmaconcentraties van tenofoviralaferamide verhogen.	De aanbevolen dosering emtricitabine/tenofoviralaferamide is 200/10 mg eenmaal daags.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags), ethinylestradiol (0,025 mg eenmaal daags), emtricitabine/tenofoviralaferamide (200/25 mg eenmaal daags) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralaferamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Oraal toegediend midazolam (enkelvoudige dosis van 2,5 mg), tenofoviralaferamide (25 mg eenmaal daags)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Er is geen dosisaanpassing van midazolam noodzakelijk. Dosis emtricitabine/tenofoviralaferamide toedienen overeenkomstig het gelijktijdig toegediende antiretrovirale middel (zie rubriek 4.2).
Intraveneus toegediend midazolam (enkelvoudige dosis van 1 mg), tenofoviralaferamide (25 mg eenmaal daags)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

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

² Wanneer gegevens beschikbaar zijn uit onderzoek naar geneesmiddeleninteracties.

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

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

⁵ Onderzoek uitgevoerd met emtricitabine/tenofoviralaferamide-tablet met vaste dosiscombinatie.

⁶ In dit onderzoek werd emtricitabine/tenofoviralaferamide ingenomen met voedsel.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Emtricitabine/tenofoviralfenamide mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

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

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 3: Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm¹

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

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

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunreactiveringssyndroom

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

Osteonecrose

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

Veranderingen in laboratoriumuitslagen van lipidenonderzoek

Bij onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten werden zowel in de behandelingsgroep met tenofoviralfenamidefumaat als in die met tenofoviridisoproxilfumaat stijgingen ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen voor de nuchtere lipideparameters totaal cholesterol, direct *low density*-lipoproteïne (LDL)- en *high density*-lipoproteïne (HDL)-cholesterol en triglyceriden in week 144. De mediane stijging vanaf de uitgangswaarde voor die parameters was groter in de E/C/F/TAF-groep vergeleken met de groep met 150 mg elvitegravir/150 mg cobicistat/200 mg emtricitabine/245 mg tenofoviridisoproxil (als fumaat) (E/C/F/TDF-groep) in week 144 ($p < 0,001$ voor het verschil tussen de behandelingsgroepen voor nuchter totaal cholesterol, direct LDL- en

HDL-cholesterol en triglyceriden). De mediane (Q1, Q3) verandering vanaf de uitgangswaarde in de totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio in week 144 was 0,2 (-0,3; 0,7) in de E/C/F/TAF-groep en 0,1 (-0,4; 0,6) in de E/C/F/TDF-groep ($p = 0,006$ voor het verschil tussen de behandelingsgroepen).

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

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

Metabole parameters

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

Pediatrische patiënten

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

Andere speciale patiëntgroepen

Patiënten met nierfunctiestoornis

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

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

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV

De veiligheid van emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat, als tablet met vaste dosiscombinatie (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralfenamide

[E/C/F/TAF]), werd onderzocht bij 72 patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie die tot en met week 48 een behandeling tegen hiv kregen in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-1249), waarin patiënten werden overgeschakeld van een ander antiretroviraal regime (waarin tenofoviridisoproxilfumaraat [TDF] bij 69 van de 72 patiënten was opgenomen) op E/C/F/TAF. Op basis van deze beperkte gegevens was het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofoviralfenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie bij patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie vergelijkbaar met dat bij patiënten met alleen een hiv-1-infectie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) gecontroleerd worden. Een behandeling van een overdosis met emtricitabine/tenofoviralfenamide bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en het observeren van de klinische toestand van de patiënt.

Emtricitabine kan worden verwijderd door middel van hemodialyse, waarbij ongeveer 30% van de dosis emtricitabine verwijderd wordt gedurende een dialyse van 3 uur, wanneer deze binnen 1,5 uur na toediening van emtricitabine start. Tenofovir wordt efficiënt verwijderd door middel van hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54%. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik; antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiëpreparaten. ATC-code: J05AR17.

Werkingsmechanisme

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

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

Tenofovir werkt tegen hiv-1, hiv-2 en HBV.

Antivirale werking *in vitro*

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

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI CCR5-celijn en PBMC's. De 50% effectieve concentratie (EC₅₀)-waarden lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 µM.

Emtricitabine liet antivirale werking in celkweken zien tegen hiv-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 µM) en vertoonde stamspecifieke werking tegen hiv-2 (EC₅₀-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

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

Resistentie

In vitro

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

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

Bij niet eerder behandelde patiënten

In een gepoolde analyse van nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten die in de fase 3-onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 emtricitabine en tenofoviralfenamide (10 mg) kregen in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, werd genotypering verricht op hiv-1-isolaten uit plasma van alle patiënten die hiv-1 RNA $\geq$ 400 kopieën/ml hadden bij bevestigd virologisch falen, in week 144 of op het moment van vroegtijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Tot en met week 144 werd de ontwikkeling van één of meer, vooral met emtricitabine-, tenofoviralfenamide- of elvitegravir-resistentie geassocieerde mutaties waargenomen bij 12 van de 22 patiënten met evalueerbare genotypegegevens van gepaarde hiv-1-isolaten verkregen bij aanvang en na falende behandeling met E/C/F/TAF (12 van de 866 patiënten [1,4%]) vergeleken met 12 van de 20 isolaten verkregen na falende behandeling bij patiënten met evalueerbare genotypegegevens in de E/C/F/TDF-groep (12 van de 867 patiënten [1,4%]). In de E/C/F/TAF-groep traden de volgende mutaties op: M184V/I (n = 11) en K65R/N (n = 2) in RT en T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148R (n = 1) en N155H (n = 2) in integrase. Van de hiv-1-isolaten van 12 patiënten met ontwikkeling van resistentie in de E/C/F/TDF-groep traden de volgende mutaties op: M184V/I (n = 9) en K65R/N (n = 4) en L210W (n = 1) in RT en E92Q/V (n = 4) en Q148R (n = 2), en N155H/S (n = 3) in integrase. De meeste hiv-1-isolaten van patiënten in beide behandelingsgroepen die resistentiemutaties in integrase ontwikkelden tegen elvitegravir, ontwikkelden ook resistentiemutaties in RT tegen emtricitabine.

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV

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

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

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

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

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

Klinische gegevens

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

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

Met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten

In de onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel emtricitabine 200 mg en tenofoviralafenamide 10 mg eenmaal daags (n = 866) ofwel emtricitabine 200 mg + tenofovirdisoproxil 245 mg (als fumaraat) eenmaal daags (n = 867) te krijgen, beide gegeven met elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg als tablet met vaste dosiscombinatie. De gemiddelde leeftijd was 36 jaar (spreiding: 18-76), 85% was mannelijk, 57% was blank, 25% was zwart en 10% was Aziatisch. Bij 19% van de patiënten werd een Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst vastgesteld. Het gemiddelde plasma hiv-1 RNA bij aanvang was 4,5 log₁₀ kopieën/ml (bereik: 1,3-7,0) en 23% had bij aanvang een virusbelasting > 100.000 kopieën/ml. De gemiddelde CD4⁺-celtelling bij aanvang was 427 cellen/mm³ (bereik: 0-1.360) en 13% had een CD4⁺-celtelling < 200 cellen/mm³.

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

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

	Week 48		Week 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	92%	90%	84%	80%
Verskil in behandelingen	2,0% (95% BI: -0,7% tot 4,7%)		4,2% (95% BI: 0,6% tot 7,8%)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml^c	4%	4%	5%	4%
Geen virologische gegevens in het week 48- of week 144-venster	4%	6%	11%	16%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden ^d	1%	2%	1%	3%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml ^e	2%	4%	9%	11%

Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	1%	< 1%	1%	1%
Aandeel (%) patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml per subgroep				
Leeftijd				
< 50 jaar	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 jaar	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Geslacht				
Man	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Vrouw	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Etnische afkomst				
Zwart	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Niet-zwart	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Virusbelasting bij aanvang				
≤ 100.000 kopieën/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 kopieën/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
CD4⁺-celtelling bij aanvang				
< 200 cellen/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cellen/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
Hiv-1 RNA < 20 kopieën/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Verskil in behandelingen	0,4% (95% BI: -3,0% tot 3,8%)		5,4% (95% BI: 1,5% tot 9,2%)	

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

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

- Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief); het week 144-venster lag tussen dag 966 en 1049 (inclusief).
- In beide onderzoeken werden patiënten gestratificeerd naar de uitgangswaarde voor hiv-1 RNA (≤ 100.000 kopieën/ml, > 100.000 kopieën/ml tot ≤ 400.000 kopieën/ml, of > 400.000 kopieën/ml), naar de CD4⁺-celtelling (< 50 cellen/μl, 50-199 cellen/μl, of ≥ 200 cellen/μl) en naar de regio (VS of buiten VS).
- Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of 144-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.
- Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.
- Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

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

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

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

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

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

- a Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief).
- b Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48-venster; patiënten die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.
- c Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.
- d Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up, enz.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking

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

emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat bevatte, voort te zetten (n = 330). Patiënten werden gestratificeerd naar de klasse van het derde middel in hun voorgaande behandelingsregime. Bij aanvang kreeg 46% van de patiënten emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat in combinatie met een versterkte PI en kreeg 54% van de patiënten emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat in combinatie met een niet-versterkt derde middel.

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

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

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

PI = proteaseremmer

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

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

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

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

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

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

gebruiken of voortzetting van hun abacavir/lamivudine-bevattende aanvangsregime (n = 276).

De patiënten werden gestratificeerd naar de klasse van het derde middel in hun voorgaande behandelingsregime. Bij aanvang kreeg 30% van de patiënten abacavir/lamivudine in combinatie met een versterkte proteaseremmer en 70% van de patiënten kreeg abacavir/lamivudine in combinatie met een niet-versterkt derde middel. De virologische succespercentages in week 48 waren: regime dat emtricitabine/tenofoviralfenamide bevatte: 89,7% (227 van 253 patiënten); regime dat abacavir/lamivudine bevatte: 92,7% (230 van 248 patiënten). In week 48 was overschakeling op een regime dat emtricitabine/tenofoviralfenamide bevatte niet-inferieur aan het voortzetten van een aanvangsregime dat abacavir/lamivudine bevatte voor de instandhouding van hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml.

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

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

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

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

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

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

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV

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

Zesentachtig procent van de patiënten (62/72) had HBV-onderdrukking (HBV-DNA < 29 IE/ml) en 42% (30/72) was HBeAg-positief bij aanvang.

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

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

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

Veranderingen in metingen van de botmineraaldichtheid

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

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

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

Veranderingen in metingen van de nierfunctie

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

In een afzonderlijk onderzoek met niet eerder behandelde patiënten werden emtricitabine en

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

In een onderzoek bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking waren metingen van proteïnurie in de tubuli vergelijkbaar bij patiënten die overschakelden op een regime dat emtricitabine/tenofoviralfenamide bevatte in vergelijking met patiënten die een abacavir/lamivudine-bevattend regime bij aanvang voortzetten. In week 48 was de mediane procentuele verandering in de verhouding retinol-bindend eiwit tot creatinine in de urine 4% in de emtricitabine/tenofoviralfenamide-groep en 16% in de groep die een abacavir/lamivudine-bevattend regime voortzetten; en in de verhouding bèta-2-microglobuline tot creatinine in de urine bedroeg de verandering 4% vs. 5%.

Pediatrische patiënten

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

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

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

Eliminatie

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

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

zowel door glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht en etniciteit

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

FTC = emtricitabine; TAF = tenofoviralfenamidefumaraat; TFV = tenofovir

n.v.t. = niet van toepassing

De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde (%CV).

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

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

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

Nierfunctiestoornis

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

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

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

Leverfunctiestoornis

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Tenofoviralfenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstesten.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natriumstearylfumaraat
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat
Watervrije lactose

Filmomhulling

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose 2910 (6 mPas)
Talk
Calciumcarbonaat
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel hoeft niet onder speciale temperaturomstandigheden te worden bewaard. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Houd de fles goed gesloten. Verwijder het droogmiddel niet. Slik het droogmiddel niet in.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een moeilijk door kinderen te openen schroefdop van polypropyleen en droogmiddel op basis van moleculaire zeven.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 60 (2 flessen à 30) en 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Rockmed Pharma BV
Moorland 3F
5688 GA Oirschot
Nederland

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

RVG 135824

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST