

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofoviridisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofoviridisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. filmomhulde tabletten zijn blauwe, ovale, biconvexe tabletten met een afmeting van 20 mm x 10 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. is geïndiceerd voor gebruik in antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van met HIV-1 geïnfekteerde volwassenen (zie rubriek 5.1).

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

#### Dosering

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

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

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

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

#### Speciale patiëntgroepen

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

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

*Volwassenen met een nierfunctiestoornis:*

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

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

	<b>Behandeling van HIV-1-infectie</b>
Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50-80 ml/min)	Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags (zie rubriek 4.4).
Matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-49 ml/min)	Toediening van om de 48 uur wordt aanbevolen op basis van modellering van de farmacokinetische gegevens van een enkele dosis voor emtricitabine en tenofoviridisoproxil bij niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen met uiteenlopende mate van nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).
Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) en patiënten met hemodialyse	Niet aanbevolen omdat de combinatietablet een passende dosisverlaging onmogelijk maakt.

*Pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis:*

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

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

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

#### Wijze van toediening

Orale toediening. Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. dient bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Patiënten met HIV-1 met mutaties

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

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

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

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

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

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

### Leverziekte

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

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

### Gevolgen voor de nieren en botten bij volwassenen

#### *Gevolgen voor de nieren*

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

#### *Controle van de nieren*

Voordat wordt begonnen met het gebruik van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. voor de behandeling van HIV-1-infectie wordt aangeraden om bij iedereen de creatinineklaring te berekenen.

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

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

Zie ook onder Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen hieronder.

#### *Maatregelen betreffende de nierfunctie bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten*

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

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

#### *Effecten op de botten*

Botafwijkingen zoals osteomalacie dat zich kan manifesteren als aanhoudende of erger wordende botpijn en die in zeldzame gevallen kan bijdragen aan het ontstaan van fractures kunnen worden geassocieerd met door tenofoviridisoproxil geïnduceerde proximale niertubulopathie (zie rubriek 4.8).

Als botafwijkingen vermoed worden 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 geïnfecteerde 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 de 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 over de invloed van tenofoviridisoproxil op de botgezondheid en het risico op fractures, dienen alternatieve behandelingsschema's overwogen te worden voor patiënten met osteoporose of met een voorgeschiedenis van botfracturen.

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

Er zijn onzekerheden in verband met de langetermijn renale en boteffecten van tenofovirdisoproxil tijdens de behandeling van HIV-1-infectie bij de pediatrie populatie. Bovendien kan de omkeerbaarheid van nefrotoxiciteit niet volledig worden vastgesteld.

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

#### *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 pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

#### *Controle van de nieren*

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

#### *Maatregelen betreffende de nierfunctie*

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

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

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Effecten op de botten*

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

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

#### Gewicht en metabole parameters

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

zoals klinisch aangewezen is.

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

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

#### Immuunreactiveringssyndroom

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

#### Opportunistische infecties

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

#### Osteonecrose

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

#### Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik met nefrotische middelen onvermijdbaar is, dient de nierfunctie wekelijks gecontroleerd te worden.

Gevalen van acuut nierfalen zijn gemeld na het starten van hooggedoseerde of meerdere niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

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

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. dient niet gelijktijdig toegediend te worden met andere geneesmiddelen die emtricitabine, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamide of andere cytidine-analogen bevatten, zoals lamivudine (zie rubriek 4.5). Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. 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 tenofoviridisoproxil met ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt, met name bij gelijktijdige HIV-behandeling met tenofoviridisoproxil en een farmacokinetische ‘booster’ (ritonavir of cobicistat).

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

*Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine*

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

### Tripel nucleosiden therapie

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

### Ouderen

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

### Lactose

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Natrium

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



‘natriumvrij’ is.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

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

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

##### Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

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

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

##### Andere interacties

Interacties tussen Emtricitabine/tenofoviridisoproxil of zijn afzonderlijke component(en) en andere geneesmiddelenproducten 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 zijn afzonderlijke component(en) van en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , met 90%-betrouwbaarheidsintervallen, indien beschikbaar (mechanisme)	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale middelen</b>		

<b>Proteaseremmers</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 tot ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 tot ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 tot ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 tot ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 tot ↑ 66)	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan eventueel tenofovirgerelateerde bijwerkingen, waaronder nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/ Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
<b>NRTI's</b>		

Didanosine/Tenofoviridisoproxil	Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine.	Gelijktijdige toediening van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. en didanosine wordt afgeraden (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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil toegediend, is gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen binnen verschillende geteste combinaties voor de behandeling van HIV-1-infectie.
Didanosine/Emtricitabine	Interactie niet onderzocht.	
Lamivudine/Tenofoviridisoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% tot ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 tot ↓ 12) C <sub>min</sub> : NB  Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 tot ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 tot ↑ 108) C <sub>min</sub> : NB	Lamivudine en Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 tot ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 2) C <sub>min</sub> : NB  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 tot ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 tot ↑ 22) C <sub>min</sub> : NB	Dosisaanpassing van efavirenz is niet nodig.
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antivirale middelen tegen hepatitis B-virus (HBV)</b>		
Adefovirdipivoxil/Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 tot ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 0) C <sub>min</sub> : NB  Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 tot ↑ 0)	Adefovirdipivoxil en Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. mogen niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4).

	C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 tot ↑ 6) C <sub>min</sub> : NB	
<b>Antivirale middelen tegen hepatitis C-virus (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 tot ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 tot ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 tot ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 tot ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 tot ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 tot ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 tot ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 tot ↑ 57)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en atazanavir/ritonavir kunnen bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 tot ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 tot ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 tot ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovir-disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofoviridisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofoviridisoproxil bij gelijktijdig gebruik met ledipasvir/sofosbuvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd, als er geen andere alternatieven zijn (zie rubriek 4.4).</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 50% (↑ 42 tot ↑ 59)  <math>C_{max}</math>: ↑ 64% (↑ 54 tot ↑ 74)  <math>C_{min}</math>: ↑ 59% (↑ 49 tot ↑ 70)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Efavirenz/Emtricitabine/  Tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↓ 34% (↓ 41 tot ↓ 25)  <math>C_{max}</math>: ↓ 34% (↓ 41 tot ↑ 25)  <math>C_{min}</math>: ↓ 34% (↓ 43 tot ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 98% (↑ 77 tot ↑ 123)  <math>C_{max}</math>: ↑ 79% (↑ 56 tot ↑ 104)  <math>C_{min}</math>: ↑ 163% (↑ 137 tot ↑ 197)</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenfovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Emtricitabine/Rilpivirine/  Tenofovirdisoproxil  (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabine:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirine:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 40% (↑ 31 tot ↑ 50)  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 91% (↑ 74 tot ↑ 110)</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenfovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir	Sofosbuvir:	Er is geen dosisaanpassing

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

	<p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 tot ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 tot ↑ 48)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 tot ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 tot ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 tot ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 tot ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 tot ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 tot ↑ 59)</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/ Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 tot ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 tot ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 tot ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 tot ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir en lopinavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenofovirdisoproxil bij gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir en een farmacokinetische 'booster' (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig</p>

	<p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 tot ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 tot ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 tot ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 tot ↑ 79)</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 tot ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 tot ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 tot ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 tot ↓ 48)</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>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 tot ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 tot ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 tot ↑ 143)</p>	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 tot ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 tot ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 tot ↑ 92)</p>	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De verhoogde blootstelling aan tenofovir kan bijwerkingen gerelateerd aan tenfovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De nierfunctie dient zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Verhoogde plasmaconcentraties van tenofovir door gelijktijdige toediening van tenfovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en darunavir/ritonavir kunnen de bijwerkingen gerelateerd aan tenfovirdisoproxil, inclusief nieraandoeningen, doen toenemen. De veiligheid van tenfovirdisoproxil bij

	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% <math>C_{max}</math>: ↑ 72% <math>C_{min}</math>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% <math>C_{max}</math>: ↑ 60% <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% <math>C_{max}</math>: ↑ 48% <math>C_{min}</math>: ↑ 47%</p>	<p>gelijktijdig gebruik met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en een farmacokinetische ‘booster’ (bijv. ritonavir of cobicistat) is niet vastgesteld.</p> <p>Bij gebruik van deze combinatie is voorzichtigheid geboden en dient regelmatig de nierfunctie te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).</p>
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 19% (↓ 40 tot ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 23% (↓ 30 tot ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 25% (↑ 8 tot ↑ 45) <math>C_{min}</math>: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Ribavirine/Tenofoviridisoproxil	<p>Ribavirine: AUC: ↑ 26% (↑ 20 tot ↑ 32) <math>C_{max}</math>: ↓ 5% (↓ 11 tot ↑ 1) <math>C_{min}</math>: NB</p>	Er is geen dosisaanpassing van ribavirine noodzakelijk.
<b>Antivirale middelen tegen herpesvirus</b>		
Famciclovir/Emtricitabine	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 tot ↓ 1) <math>C_{max}</math>: ↓ 7% (↓ 22 tot ↑ 11) <math>C_{min}</math>: NB</p> <p>Emtricitabine:</p>	Er is geen dosisaanpassing van famciclovir noodzakelijk.

	AUC: ↓ 7% (↓ 13 tot ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 tot ↑ 1) C <sub>min</sub> : NB	
<b>Antimycobacteriële middelen</b>		
Rifampicine/ Tenofovirdisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 tot ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 tot ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 tot ↓ 9)	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
<b>ORALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Norgestimaat/Ethinylestradiol/ Tenofovirdisoproxil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 tot ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 tot ↑ 24) C <sub>min</sub> : NB  Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 tot ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 tot ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 tot ↑ 6)	Er is geen dosisaanpassing van norgestimaat/ethinylestradiol noodzakelijk.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Tacrolimus/ Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 tot ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 tot ↑ 9) C <sub>min</sub> : NB Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 tot ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 tot ↓ 5) C <sub>min</sub> : NB  Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 tot ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 tot ↑ 27) C <sub>min</sub> : NB	Er is geen dosisaanpassing van tacrolimus noodzakelijk.
<b>NARCOTISCHE ANALGETICA</b>		
Methadon/Tenofovirdisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 tot ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 tot ↑ 14) C <sub>min</sub> : NB	Er is geen dosisaanpassing van methadon noodzakelijk.

NB = niet berekend

N/A = niet van toepassing

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

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

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

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

Het is aangetoond dat emtricitabine en tenofovir in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van emtricitabine en tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. 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 bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine of tenofoviridisoproxil op de vruchtbaarheid.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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.

##### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Frequentie	Emtricitabine	Tenofoviridisoproxil
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>		
Vaak:	neutropenie	
Soms:	anemie <sup>2</sup>	
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>		
Vaak:	allergische reactie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>		
Zeer vaak:		hypofosfatemie <sup>1</sup>
Vaak:	hyperglykemie, hypertriglyceridemie	
Soms:		hypokaliëmie <sup>1</sup>
Zelden:		lactaatacidose
<i>Psychische stoornissen:</i>		
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen	
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	hoofdpijn	duizeligheid
Vaak:	duizeligheid	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>		
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid	diarree, braken, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels,	abdominale pijn, opgezet buik, flatulentie

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

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

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

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

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

**Lactatacidose:** Er zijn gevallen van lactatacidose 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 tenofoviridisoproxil, inclusief fatale gevolgen.

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

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

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

### Pediatrische patiënten

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

De beoordeling van bijwerkingen van 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 die welke in klinische onderzoeken met tenofoviridisoproxil bij volwassenen werden gemeld (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1).

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

In onderzoek GS-US-104-0352 werden 89 met HIV-1 geïnfecteerde pediatrie patiënten met een mediane leeftijd van 7 jaar (bereik 2 tot 15 jaar) blootgesteld aan 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 deze proefpersonen werd gestopt met de behandeling met tenofoviridisoproxil. Zeven patiënten hadden geschatte waarden van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) tussen 70 en 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Van hen ondervonden 3 patiënten gedurende de therapie een klinisch betekenisvolle afname in geschatte GFR die verbeterde na stopzetting van de behandeling met tenofoviridisoproxil.

### Andere speciale patiëntgroepen

*Personen met een nierfunctiestoornis:* Aangezien tenofoviridisoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassenen met een nierfunctiestoornis

die Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. krijgen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. 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 profiel dat waargenomen wordt bij HIV-patiënten zonder gelijktijdige HBV- of HCV-infectie. Zoals echter te verwachten was bij deze patiëntengroep, kwamen verhogingen in ASAT- en ALAT-spiegels vaker voor dan bij de algemene met HIV geïnfecteerde groep.

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

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

#### Antivirale werking *in vitro*

*In vitro* werd synergistische antivirale werking waargenomen bij de combinatie van emtricitabine en

tenofovir. Er werden additieve tot synergistische effecten waargenomen in combinatieonderzoeken met proteaseremmers en met nucleoside- en non-nucleoside-analoogremmers van HIV reverse transcriptase.

### Resistentie

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

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

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

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

### Klinische gegevens

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

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil en efavirenz. In de uitgangssituatie hadden de gerandomiseerde groepen vergelijkbare mediane plasma-HIV-1 RNA-concentraties (5,02 en 5,00 log<sub>10</sub> kopieën/ml) en CD4-tellingen (233 en 241 cellen/mm<sup>3</sup>). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid tijdens dit onderzoek was het bereiken en handhaven van bevestigde HIV-1 RNA-concentraties < 400 kopieën/ml gedurende 48 weken. Secundaire analyses met betrekking tot de werkzaamheid gedurende 144 weken omvatten ook het percentage patiënten met HIV-1 RNA-concentraties < 400 of < 50 kopieën/ml en een verandering in CD4-telling vanaf de uitgangswaarde.

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

**Tabel 4: Gegevens over de werkzaamheid in week 48 en week 144 uit onderzoek GS-01-934, waarbij emtricitabine, tenofovirdisoproxil en efavirenz werden toegediend aan nog niet eerder**



**met antiretrovirale middelen behandelde patiënten met een HIV-1-infectie**

	<b>GS-01-934 Behandeling gedurende 48 weken</b>		<b>GS-01-934 Behandeling gedurende 144 weken</b>	
	Emtricitabine+ tenofoviridisoproxil+ efavirenz	Lamivudine+ zidovudine+efavirenz	Emtricitabine+ tenofoviridisoproxil+e favirenz*	Lamivudine+ zidovudine+ef avirenz
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 <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-waarde	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
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

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

Bepaalde 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 log<sub>10</sub> reductie of 4 tot 5 log<sub>10</sub> reductie) (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine/tenofovir bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

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

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

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

#### *Onderzoeken met emtricitabine*

Bij zuigelingen en kinderen ouder dan 4 maanden bereikten of handhaafden de meeste patiënten die emtricitabine gebruikten, volledige onderdrukking van HIV-1-RNA in het plasma na 48 weken (89%

bereikte  $\leq 400$  kopieën/ml en 77% bereikte  $\leq 50$  kopieën/ml).

#### *Onderzoeken met tenofoviridisoproxil*

In onderzoek GS-US-104-0321 werden 87 met HIV-1 geïnfecteerde reeds eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken behandeld met tenofoviridisoproxil (n = 45) of placebo (n = 42) in combinatie met een geoptimaliseerd achtergrondschema ('optimised background regimen', OBR). Vanwege beperkingen van het onderzoek werd een voordeel van tenofoviridisoproxil 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 ofwel het vervangen van stavudine of zidovudine door tenofoviridisoproxil (n = 48), dan wel het voortzetten van hun oorspronkelijke schema (n = 49) gedurende 48 weken. In week 48 had 83% van de patiënten in de 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 de BMD zijn gemeld bij pediatrische patiënten. 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 tenofoviridisoproxilgroep en de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep. De toename voor het gehele lichaam was kleiner in de tenofoviridisoproxil-behandelingsgroep dan in de stavudine- of zidovudine-behandelingsgroep. 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 (9,0%) 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).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

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

### Ouderen

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

### Geslacht

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

### Etniciteit

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

### Pediatrische patiënten

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

### Nierfunctiestoornis

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

De gemiddelde (%CV) emtricitabine-geneesmiddelblootstelling nam toe van 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  bij proefpersonen met normale nierfunctie tot respectievelijk 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  bij proefpersonen met lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis. De gemiddelde (%CV) tenofovir-geneesmiddelblootstelling nam toe van 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  bij proefpersonen met normale nierfunctie tot respectievelijk 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  bij proefpersonen met lichte, matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis.

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

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

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

### Leverfunctiestoornis

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

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

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Pregegelatiniseerd zetmeel  
Croscarmellose-natrium  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumstearylumaraat  
Stearinezuur

#### *Filmomhulling:*

Hypromellose 5 cP  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol  
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 2 maanden.

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

#### *Blisterverpakking*

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

#### *HDPE fles*

Bewaren beneden 30°C.  
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

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

#### *Blisterverpakking*

OPA/Al/PE+DES- Aluminium blisterverpakking.  
Verpakkingsgrootte: 28 x 1 en 84 filmomhulde tabletten.

#### *HDPE fles*

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige, verzegelde sluiting van polypropyleen, met geïntegreerd een silicagel droogmiddel.  
Verpakkingsgrootte: 30 filmomhulde tabletten (1 x 30) en 90 filmomhulde tabletten (3 x 30).  
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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

*Blisterverpakking*

28 x 1 filmomhulde tablet: EU/1/17/1182/001

84 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/003

*Fles*

30 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2017

Datum van laatste verlenging: 6 januari 2022

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

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



#### **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenië

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

#### **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

#### **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

#### **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS (voor blisterverpakkingen en fles)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactosemonohydraat.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

*Blisterverpakking:*

28 x 1 filmomhulde tablet

84 filmomhulde tabletten

*Fles:*

30 filmomhulde tabletten

90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**Fles:**

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 2 maanden.

Datum van eerste opening: \_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Blisterverpakking:**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

**Fles:**

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

**Blisterverpakking**

28 x 1 filmomhulde tablet: EU/1/17/1182/001

84 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/003

**Fles**

30 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmomhulde tabletten: EU/1/17/1182/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d.

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE</b>
-------------------------------------------------------

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
-----------------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING (OPA/Al/PE+DES-Al folie) - voor blisterverpakkingen zonder eenheidsdosis**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING (OPA/Al/PE+DES-Al folie) - voor blisterverpakkingen met eenheidsdosis**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg tabletten

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET VOOR FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovirdisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactosemonohydraat.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 2 maanden.  
Datum van eerste opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten** Emtricitabine/tenofoviridisoproxil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Dit middel bevat twee werkzame stoffen, *emtricitabine* en *tenofoviridisoproxil*.** Beide werkzame stoffen zijn *antiretrovirale* geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van HIV-infectie. Emtricitabine is een *nucleoside reverse-transcriptaseremmer* en tenofovir is een *nucleotide reverse-transcriptaseremmer*. Beiden zijn echter over het algemeen bekend als NRTIs en zij werken door het belemmeren van de normale werking van een enzym (reverse transcriptase) dat voor het virus noodzakelijk is om zich te vermenigvuldigen.

- **Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus 1 (HIV-1)** bij volwassenen.
- **Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van HIV bij jongeren in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar die minstens 35 kg wegen** en die eerder zijn behandeld met andere HIV-geneesmiddelen die niet meer werkzaam zijn of bijwerkingen hebben veroorzaakt.
  - Dit middel moet altijd gebruikt worden in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.
  - Dit middel kan toegediend worden in plaats van emtricitabine en tenofoviridisoproxil die afzonderlijk worden gebruikt in dezelfde doses.

**Dit geneesmiddel biedt geen genezing van HIV-infectie.** Het is mogelijk dat u in de tijd dat u dit middel gebruikt toch infecties of andere ziektes oploopt die samenhangen met een HIV-infectie.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Als u allergisch bent** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel mag u het **niet gebruiken**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ **Als dit voor u geldt, licht dan uw arts onmiddellijk in.**

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Als u dit middel gebruikt voor de behandeling van HIV**

- **Dit middel kan uw nieren aantasten.** Voor en tijdens de behandeling kan uw arts bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te meten. Licht uw arts in als u een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken nierproblemen aan het licht hebben gebracht. Dit middel mag niet worden gegeven aan jongeren die al nierproblemen hebben. Als u nierproblemen heeft, kan uw arts u adviseren om dit middel niet meer in te nemen of, als u al HIV heeft, om de tabletten minder vaak te nemen. Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen als u een ernstige nierziekte heeft of als u dialyse ondergaat.
- **Overleg met uw arts als u lijdt aan botontkalking (osteoporose), een voorgeschiedenis heeft van botfracturen of problemen heeft met uw botten.**

**Botproblemen** (die zich manifesteert als aanhoudende of verergerende botpijn en die soms tot botbreuken leiden) kunnen ook optreden als gevolg van beschadiging van de tubuluscellen van de nieren (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*). Vertel het uw arts als u botpijn of breuken heeft.

Tenofovirdisoproxil kan ook verlies van botmassa veroorzaken. Het duidelijkste botverlies werd waargenomen in klinische onderzoeken wanneer patiënten werden behandeld met tenofovirdisoproxil in combinatie met een versterkte proteaseremmer.

Over het algemeen geldt dat het effect van tenofovirdisoproxil op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op breuken bij volwassenen en kinderen onzeker zijn.

- **Overleg met uw arts als u een leverziekte, waaronder hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Met HIV geïnfecteerde patiënten die ook een leverziekte hebben (waaronder chronische hepatitis B of C) die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u hepatitis B of C heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is.
- **Zorg dat u weet of u al dan niet met het hepatitis B-virus (HBV) bent geïnfecteerd** voordat u dit middel gaat gebruiken. Als u HBV heeft, is er een ernstig risico op leverproblemen als u stopt met het gebruik van dit middel, onafhankelijk van of u wel of geen HIV heeft. Het is belangrijk om niet te stoppen met het gebruik van dit middel zonder hierover contact op te nemen met uw arts: zie rubriek 3, Stop niet met het innemen van dit middel.
- **Overleg met uw arts als u ouder bent dan 65 jaar.** Dit middel is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.
- **Neem contact op met uw arts als u geen lactose verdraagt** (zie dit middel bevat lactose verderop in deze rubriek).

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

**Neem dit middel niet in** als u reeds andere geneesmiddelen gebruikt die de werkzame stoffen van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. (emtricitabine en tenofovirdisoproxil) bevatten of als u een ander antiviraal geneesmiddel gebruikt dat tenofoviralfenamide, lamivudine of adefovirdipivoxil bevat.

**Gebruik van Emtricitabine/tenofovirdisoproxil Krka d.d. met andere geneesmiddelen die uw nieren kunnen beschadigen:** het is vooral belangrijk om uw arts in te lichten als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- aminoglycosiden (voor bacteriële infecties)
- amfotericine B (voor schimmelinfecties)
- foscarnet (voor virusinfecties)
- ganciclovir (voor virusinfecties)

- pentamidine (voor infecties)
- vancomycine (voor bacteriële infecties)
- interleukine-2 (voor behandeling van kanker)
- cidofovir (voor virusinfecties)
- niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's, voor het verlichten van bot- of spierpijn)

Als u een ander antiviraal geneesmiddel dat een proteaseremmer wordt genoemd voor de behandeling van HIV gebruikt, kan uw arts bloedtesten laten doen om uw nierfunctie zorgvuldig te controleren.

**Het is ook belangrijk om uw arts in te lichten** als u ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir inneemt voor de behandeling van een hepatitis C-infectie.

**Gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. met andere geneesmiddelen die didanosine bevatten (voor de behandeling van een HIV-infectie):** Het gebruik van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. met andere antivirale geneesmiddelen die didanosine bevatten, kan de bloedspiegels van didanosine doen stijgen en het aantal CD4-cellen doen afnemen. Zelden is melding gemaakt van ontsteking van de alvleesklier en van melkzuuracidose (te veel melkzuur in het bloed), die soms overlijden veroorzaakt, wanneer geneesmiddelen met tenofoviridisoproxil en didanosine samen werden ingenomen. Uw arts zal zorgvuldig overwegen of u met combinaties van tenofovir en didanosine behandeld zult worden.

→ Gebruikt u een of meer van deze geneesmiddelen? **Vertel dat dan aan uw arts.** Gebruikt u naast Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

#### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

- Dit middel moet indien mogelijk worden ingenomen met voedsel.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Indien u tijdens uw zwangerschap dit middel heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico op bijwerkingen.

- **Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met dit middel.** De reden hiervoor is dat de werkzame stoffen in dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk.
- Heeft u HIV? Geef dan geen borstvoeding. Het HIV-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook HIV krijgen.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag**

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u dit middel neemt, **bestuur geen auto of ander voertuig** en gebruik geen machines of gereedschap.

#### **Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat natrium**

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

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

- **Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.** Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **De aanbevolen dosering van Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. voor de behandeling van HIV is:**

- **Volwassenen:** één tablet per dag, waar mogelijk met voedsel ingenomen.
- **Jongeren in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar die minstens 35 kg wegen:** één tablet per dag, waar mogelijk met voedsel ingenomen.

Als u moeilijk kunt slikken, kunt u de tablet fijnmaken met behulp van de punt van een lepel. Daarna mengt u het poeder met ongeveer 100 ml (een half glas) water, sinaasappelsap of druivensap, en drinkt u dit onmiddellijk op.

- **Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in.** Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.
- Uw arts zal Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. voorschrijven met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Praat met uw arts als u nog meer vragen heeft over hoe besmetting met HIV of overdragen van HIV op anderen kan worden voorkomen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis van dit middel heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit middel overslaat.

- **Als u dit opmerkt binnen 12 uur** na het tijdstip waarop u dit middel gewoonlijk inneemt, neem de tablet dan zo snel mogelijk en bij voorkeur met voedsel in. Neem de volgende dosis vervolgens op het gebruikelijke tijdstip.
- **Als u dit 12 uur of langer** na het gebruikelijke tijdstip voor het innemen van dit middel opmerkt, sla de gemiste dosis dan gewoon over. Wacht en neem de volgende dosis bij voorkeur met voedsel op het gebruikelijke tijdstip in.

**Als u minder dan 1 uur na het innemen van dit middel overgeeft,** neem dan een nieuwe tablet in. U hoeft geen nieuwe tablet in te nemen, als u meer dan 1 uur na het innemen van dit middel heeft overgegeven.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

- Stoppen met de tabletten kan de werkzaamheid verminderen van de anti-HIV-therapie die de arts

heeft aanbevolen.

→ **Stop niet met het gebruik van dit middel zonder contact op te nemen met uw arts.**

- **Als u hepatitis B heeft**, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met dit middel zonder eerst uw arts geraadpleegd te hebben. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden omdat dit tot een verslechtering van uw hepatitis kan leiden, wat levensbedreigend kan zijn.

→ **Licht uw arts onmiddellijk in** over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Mogelijke ernstige bijwerkingen:**

- **Melkzuuracidose** (te veel melkzuur in het bloed) is een zeldzame maar mogelijk levensbedreigende bijwerking. Melkzuuracidose komt vaker voor bij vrouwen, met name bij vrouwen met overgewicht, en bij personen met een leverziekte. De volgende verschijnselen kunnen wijzen op melkzuuracidose:
  - diep, snel ademen
  - slaperigheid
  - misselijkheid, braken
  - buikpijn

→ **Als u vermoedt dat u melkzuuracidose heeft, roep dan onmiddellijk medische hulp in.**

- **Tekenen van een ontsteking of infectie.** Bij sommige patiënten met een gevorderde HIV-infectie (AIDS) en een voorgeschiedenis van opportunistische infecties (infecties die optreden bij mensen met een zwak afweersysteem) kunnen tekenen en symptomen van ontsteking van vorige infecties al snel na het begin van de anti-HIV-behandeling optreden. Men denkt dat deze symptomen het gevolg zijn van een verbetering in de afweerreactie van het lichaam, waarmee het lichaam infecties kan bestrijden die zonder duidelijke symptomen mogelijk al aanwezig waren.
- **Auto-immuunziekten**, waarbij het afweersysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt, kunnen ook optreden nadat u bent begonnen met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van een HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het begin van de behandeling optreden. Let op symptomen van infectie of andere symptomen zoals:
  - spierzwakte
  - zwakte die in de handen en voeten begint en zich in de richting van de romp uitbreidt
  - hartkloppingen, beven of hyperactiviteit

→ **Roep onmiddellijk medische hulp in als u deze of andere symptomen van een ontsteking of infectie opmerkt.**

##### **Mogelijke bijwerkingen:**

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**



*(kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden)*

- diarree, braken, misselijkheid
- duizeligheid, hoofdpijn
- uitslag
- zich zwak voelen

*Onderzoeken kunnen ook aantonen:*

- daling van het fosfaatgehalte in het bloed
- verhoogd creatinekinase

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

*(kunnen bij hoogstens 1 op de 10 mensen optreden)*

- pijn, buikpijn
- slapeloosheid, abnormale dromen
- problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden, opgeblazen gevoel, winderigheid
- uitslag (waaronder rode vlekken of plekken soms met blaarvorming en opzwellen van de huid), die een allergische reactie kan zijn, jeuk, veranderingen van huidskleur waaronder vlekvormig donker worden van de huid
- andere allergische reacties zoals piepende ademhaling, opzwellen of een licht gevoel in het hoofd
- verlies van botmassa

*Onderzoeken kunnen ook aantonen:*

- laag aantal witte bloedlichaampjes (door een verlaagd aantal witte bloedlichaampjes kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- verhoogd gehalte triglyceriden (vetzuren), verhoogde kleurstof van de gal in het bloed of verhoogde bloedsuiker
- problemen met lever en alvleesklier

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

*(kunnen bij hoogstens 1 op de 100 mensen optreden)*

- pijn in de onderbuik (buik) veroorzaakt door een ontsteking van de alvleesklier
- zwellen van het gezicht, de lippen, tong of keel
- bloedarmoede (verlaagd aantal rode bloedlichaampjes)
- afbraak van spierweefsel, spierpijn of -zwakte, die het gevolg kunnen zijn van beschadiging van de tubulusscellen van de nieren

*Onderzoeken kunnen ook aantonen:*

- daling van het kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatinine in uw bloed
- veranderingen in uw urine

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

*(kunnen bij hoogstens 1 op de 1.000 mensen optreden)*

- melkzuuracidose (zie *Mogelijke ernstige bijwerkingen*)
- vervetting van de lever
- gele huid of ogen, jeuk of pijn in de onderbuik (buik) veroorzaakt door een ontsteking van de lever
- nierontsteking, veel moeten plassen en dorstgevoel, nierfalen, beschadiging van de tubulusscellen van de nieren
- zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken)
- rugpijn veroorzaakt door nierproblemen

Beschadiging van de tubulusscellen van de nieren kan de afbraak van spierweefsel, het zachter worden van de botten (met botpijn en soms resulterend in botbreuken), spierpijn, spierzwakte en een daling van het kalium- of fosfaatgehalte in het bloed tot gevolg hebben.

→ Als u een van de hierboven vermelde bijwerkingen opmerkt of als u veel last krijgt van een bijwerking, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die gecombineerde antiretrovirale geneesmiddelen innemen zoals Emtricitabine/tenofoviridisoproxil kunnen een botaandoening ontwikkelen die *osteonecrose* wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere langdurig gebruik van dit type geneesmiddel, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, een zeer zwak afweersysteem en overgewicht. Verschijnselen van osteonecrose zijn:
  - stijfheid in de gewrichten
  - pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders)
  - moeilijk kunnen bewegen

→ Laat het uw arts weten als u een of meer van deze symptomen opmerkt.

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. Een stijging van de serumlipidenwaarden kan soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

#### Andere bijwerkingen bij kinderen

- Kinderen die emtricitabine krijgen, ondervinden zeer vaak veranderingen in de huidskleur, waaronder
  - donkere vlekken op de huid
- Kinderen vertonen vaak een laag aantal rode bloedcellen (anemie of bloedarmoede).
  - hierdoor kan het kind moe of kortademig zijn.

→ Laat het uw arts weten als u een of meer van deze symptomen opmerkt.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

#### *Blisterverpakking*

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

#### *Fles*

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 2 maanden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn emtricitabine en tenofoviridisoproxil. Elke tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofoviridisoproxil (overeenkomend met 300,7 mg tenofoviridisoproxilsuccinaat of 136 mg tenofovir).
- De andere stoffen in dit middel zijn  
*Tabletkern:* pregegelatiniseerd zetmeel, croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumstearylfumaraat, stearinezuur.  
*Filmomhulling:* hypromellose 5 cP, titaniumdioxide (E171), macrogol, indigokarmijn-aluminiumpigment (E132). Zie rubriek 2 “Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat lactose, Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. bevat natrium”.

### Hoe ziet Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. filmomhulde tabletten (tabletten) zijn blauwe, ovale, aan twee zijden bolle tabletten met een afmeting van 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. is verkrijgbaar in kartonnen dozen van 28 x 1 en 84 filmomhulde tabletten in blisterverpakking.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil Krka d.d. is ook verkrijgbaar in flessen met 30 tabletten met een plastieken kindveilige en verzegelde sluiting met geïntegreerd een silicagel droogmiddel ter bescherming van uw tabletten.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

### Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### Deutschland

#### Nederland

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Belgium, SA.  
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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