



**NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovir disoproxil (overeenkomend met 300 mg tenofovirdisoproxilfumaraat). Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg lactose. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tablet. Witte tot gebroken witte, capsulevormige filmomhulde tabletten met de inscriptie 'EMT' aan een zijde en blanco aan de andere zijde. De afmeting is 19.1 x 8.6 mm.

**THERAPEUTISCHE INDICATIES** Behandeling van HIV-1-infectie: Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB is geïndiceerd voor gebruik in antiretrovirale combinatietherapie voor de behandeling van met HIV-1 geïnficeerde volwassenen (zie rubriek 5.1). Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB is ook geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnficeerde adolescenten met NRTI-resistentie of toxiciteiten die het gebruik van eerstelijnsmiddelen uitsluiten (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1). Profylaxe vóór blootstelling (pre-exposure prophylaxis, PrEP): Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB is geïndiceerd in combinatie met maatregelen voor veiligere seks als profylaxe vóór blootstelling om het risico op seksueel verworven HIV-1-infectie bij volwassenen en adolescenten met een hoog risico te verminderen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1). **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB 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: één tablet, eenmaal daags. Preventie van HIV bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen: één tablet, eenmaal daags. Er zijn afzonderlijke preparaten met emtricitabine en tenofovir disoproxil verkrijgbaar voor de behandeling van HIV-1-infectie als het gebruik van een van de componenten van Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB gestaakt moet worden of de dosis hiervan moet worden aangepast. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Wanneer een dosis Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB is overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen is bemerkt, moet Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB zo snel mogelijk worden ingenomen en moet het normale doseringsschema worden hervat. Als een dosis Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB moet een nieuwe tablet worden ingenomen. In geval van braken meer dan 1 uur na het innemen van Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB 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: Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB 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 onderstaande opsomming: **Behandeling van HIV-1-infectie** 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 om de 48 uur wordt aanbevolen op basis van modellering van de farmacokinetische gegevens van een enkele dosis voor emtricitabine en tenofovirdisoproxil bij niet met HIV geïnficeerde 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. **Profylaxe vóór blootstelling** Lichte nierfunctiestoornis (CrCl 50-80 ml/min): Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken ondersteunen dosering eenmaal daags bij niet met HIV-1 geïnficeerde personen met CrCl 60-80 ml/min. Gebruik wordt niet aanbevolen bij HIV-1 geïnficeerde personen met CrCl < 60 ml/min omdat het niet in deze populatie is bestudeerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-49 ml/min): Niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie. Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) en patiënten met hemodialyse: Niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie. Pediatriche 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). **Pediatrie patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van emtricitabine + tenofovir disoproxil bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). **Wijze van toediening:** Orale toediening. Emtricitabin/Tenofovir disoproxil AB 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. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gebruik als profylaxe vóór blootstelling bij personen met onbekende of positieve HIV-1-status. **BIJWERKINGEN** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: HIV-1-infectie: In een open-label gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassenen (GS-01-934, zie rubriek 5.1) waren de meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband hielden met emtricitabine en/of tenofovirdisoproxil misselijkheid (12%) en diarree (7%). Het veiligheidsprofiel van emtricitabine en tenofovirdisoproxil was in dit onderzoek consistent met voorgaande ervaringen wanneer elk van deze middelen samen met andere antiretrovirale middelen werd toegediend. Profylaxe vóór blootstelling: Er werden geen nieuwe bijwerkingen van emtricitabine + tenofovir disoproxil gemeld in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken (iPrEx, Partners PrEP) waarin 2830 niet met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen emtricitabine + tenofovir disoproxil eenmaal daags ontvingen als onderdeel van profylaxe vóór blootstelling. De patiënten werden voor een mediane periode van respectievelijk 71 weken en 87 weken gevolgd. De meest frequent gemelde bijwerking die voor de emtricitabine + tenofovir disoproxil-groep in het iPrEx-onderzoek werd gemeld, was hoofdpijn (1%). Samenvatting van de bijwerkingen: 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 disoproxil, worden in onderstaande opsomming 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) of zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ). **Emtricitabine** *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Vaak: neutropenie. Soms: anemie<sup>2</sup>. *Immuunsysteemaandoeningen:* Vaak: allergische reactie. *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* Vaak: hyperglykemie, hypertriglyceridemie. *Psychische stoornissen:* Vaak: slapeloosheid, abnormale dromen. *Zenuwstelselaandoeningen:* Zeer vaak: hoofdpijn. Vaak: duizeligheid. *Maagdarmstelselaandoeningen:* Zeer vaak: diarree, misselijkheid. Vaak: verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreasamylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie. *Lever- en galaandoeningen:* Vaak: verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en/of verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) in serum, hyperbilirubinemie. *Huid- en onderhuidaandoeningen:* Vaak: vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie)<sup>2</sup>. Soms: angio-oedeem<sup>3</sup>. *Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:* Zeer vaak: verhoogd creatinekinase. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* Vaak: pijn, asthenie. **Tenofovir disoproxil:** *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* Zeer vaak: hypofosfatemie<sup>1</sup>. Soms: hypokaliëmie<sup>1</sup>. Zelden: lactatacidose. *Zenuwstelselaandoeningen:* Zeer vaak: duizeligheid. Vaak: hoofdpijn. *Maagdarmstelselaandoeningen:* Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid. Vaak: abdominale pijn, opgezwete buik, flatulentie. Soms: pancreatitis. *Lever- en galaandoeningen:* Vaak: verhoogde transaminasen. Zelden: hepatische steatose, hepatitis. *Huid- en onderhuidaandoeningen:* Zeer vaak: uitslag. Zelden: angio-oedeem. *Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:* Vaak: verminderde botmineraaldichtheid. Soms: rhabdomyolyse<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>. *Nier- en urinewegaandoeningen:* Soms: verhoogd creatinine, proteïnurie, proximale niertubulopathie waaronder syndroom van Fanconi. Zelden: nierfalen (acuut en chronisch), acute tubulaire necrose, nefritis (inclusief acute interstitiële nefritis)<sup>3</sup>, nefrogene diabetes insipidus. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* Zeer vaak: 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 tenofovir disoproxil. <sup>2</sup> Bij toediening van

emtricitabine aan pediatrische 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 pediatrische HIV-patiënten naar emtricitabine of in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek of het uitgebreide toegangsprogramma voor tenofovir disoproxil. 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 = 1563) of aan tenofovir disoproxil in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek en het uitgebreide toegangsprogramma (n = 7319). Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Nierfunctiestoornis: Aangezien emtricitabine + tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil. Bij sommige met HIV-1 geïnfecteerde patiënten verdwenen de afnamen in creatinineklaring echter niet volledig, hoewel de behandeling met tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil een verhoogd risico op een onvolledig herstel van de nierfunctie (zie rubriek 4.4). Lactaatacidose: Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld met tenofovir disoproxil in monotherapie of in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Patiënten met predisponerende factoren, zoals patiënten met gedecompenseerde leverziekte, of patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen waarvan bekend is dat het lactaatacidose induceert, lopen een verhoogd risico op ernstige lactaatacidose tijdens behandeling met tenofovir disoproxil, met inbegrip van fatale afloop. Metabole parameters: Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4). Immuunreactiveringssyndroom: Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter 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 pediatrische onderzoeken (n = 169) waarbij niet eerder behandelde (n = 123) en wél eerder behandelde (n = 46) met HIV geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar werden behandeld met emtricitabine in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Naast de bij volwassenen gemelde bijwerkingen kwamen anemie (9,5%) en huidverkleuring (31,8%) vaker voor in klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8, *Opsomming van de bijwerkingen in tabelvorm*). De beoordeling van bijwerkingen van tenofovir disoproxil is gebaseerd op twee gerandomiseerde onderzoeken (GS-US-104-0321 en GS-US-104-0352) bij 184 met HIV-1 geïnfecteerde, pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar) die gedurende 48 weken werden behandeld met tenofovir disoproxil (n = 93) of placebo/actief vergelijkingsmiddel (n = 91) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten die met tenofovir disoproxil werden behandeld, kwamen overeen met die welke in klinische onderzoeken met tenofovir disoproxil bij volwassenen werden gemeld (zie rubriek 4.8 *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm* en 5.1). Afnames in BMD zijn bij pediatrische patiënten gemeld. Bij met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten (in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar) waren de BMD Z-scores bij proefpersonen die tenofovirdisoproxil kregen lager dan bij proefpersonen die placebo kregen. Bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen (in de leeftijd van 2 tot 15 jaar) waren BMD Z-scores bij proefpersonen die overschakelden op tenofovirdisoproxil lager dan bij proefpersonen die hun schema met stavudine of zidovudine aanhielden (zie rubrieken 4.4 en 5.1). In onderzoek GS-US-104-0352 werden 89 met HIV-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten met een mediane leeftijd van 7 jaar (bereik 2 tot 15 jaar) blootgesteld

aan tenofovir disoproxil gedurende een mediaan van 331 weken. Bij acht van de 89 patiënten (9,0%) werd de behandeling gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel 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 tenofovir disoproxil. 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 tenofovir disoproxil. Andere speciale patiëntgroepen: Personen met een nierfunctiestoornis: Aangezien tenofovir disoproxil nefrotoxiciteit kan veroorzaken, wordt aanbevolen de nierfunctie nauwlettend te controleren bij volwassenen met een nierfunctiestoornis die emtricitabine + tenofovir disoproxil krijgen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Het gebruik van emtricitabine + tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel, **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Blister: BE662302, Fles: BE662303. **AFLEVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST** 10/2024