

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

Belangrijke veiligheidsinformatie voor voorschrijvers voor emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten als profylaxe vóór blootstelling (PrEP) indicatie.

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil filmomhulde tabletten is in combinatie met maatregelen voor veilige seks geïndiceerd als profylaxe vóór blootstelling (PrEP) om het risico op seksueel verworven infectie met hiv-1 bij volwassenen en adolescenten te verminderen.

Deze indicatie is gebaseerd op klinische studies bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) met een hoog risico op het verkrijgen van een hiv-1-infectie en op mannen en vrouwen in serodiscordante heteroseksuele koppels.

Belangrijke veiligheidsinformatie voor het gebruik van dit middel

- Dit middel mag alleen worden gebruikt door personen waarvan voor aanvang is vastgesteld dat ze hiv-1-negatief zijn d.m.v. een gecombineerde antigeen/antilichaamtest. Dit moet regelmatig opnieuw worden bevestigd (bijv. ten minste elke 3 maanden).
- Bij personen met een niet-gedetectedeerde hiv-1-infectie die alleen dit middel gebruikten zijn hiv-1-resistentie mutaties gezien.
- Emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten mag alleen worden gebruikt als onderdeel van een uitgebreide preventie strategie, omdat het alléén niet altijd effectief is in het voorkomen van een hiv-1-infectie.
- Begin niet (of begin niet opnieuw) met dit middel als er tekenen of symptomen van acute hiv-infectie aanwezig zijn tenzij een negatieve infectiestatus is bevestigd.
- Personen die starten met dit middel moeten worden gewezen op het belang van het zorgvuldig volgen van het doseringsschema.
- Schrijf geen emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten voor aan niet met hiv-1-geïnfecteerde personen met een geschatte creatinineklaring (CrCl) onder 60 ml/min en gebruik het alleen bij personen met CrCl < 80 ml/min als beoordeeld kan worden dat het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico.
- De nierfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens het gebruik.

Belangrijke aanvullende informatie voor het gebruik van dit middel als PrEP bij adolescenten

- Het gebruik van dit middel bij adolescenten dient op individuele basis zorgvuldig overwogen te worden, waaronder overwegingen van competentie, het begrip van de persoon over de noodzaak van therapietrouw aan dit middel om effectief te zijn, en over het risico van het krijgen van andere seksueel overdraagbare aandoeningen.
- Het is gebleken dat therapietrouw bij adolescenten en jongvolwassenen lager is dan bij oudere volwassenen en er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dit middel bij vrouwelijke adolescenten. Er is een herinneringskaart beschikbaar om de therapietrouw bij zowel volwassenen als bij adolescenten te ondersteunen.
- Bij elk bezoek dienen personen te worden onderzocht om te bepalen of ze nog steeds een hoog risico van hiv-1-infectie lopen. Het risico van hiv-1-infectie moet worden afgewogen tegen de mogelijkheid van effecten op de nieren en de botten bij langdurig gebruik van dit middel.
- Dit middel mag niet gebruikt worden bij adolescenten met een nierfunctiestoornis (d.w.z. CrCl < 90 ml/min/1,73m²).

Factoren die helpen om personen met een hoog risico op het verkrijgen van hiv-1 te identificeren:

- Heeft partner(s) van wie bekend is dat ze met hiv-1 zijn geïnfecteerd en die geen antiretrovirale behandeling krijgen, of
- Is betrokken bij seksuele activiteiten binnen een kring of sociaal netwerk met een hoge prevalentie en één of meer van de volgende punten:
 - Inconsistent of geen gebruik van een condoom
 - Diagnose van een seksueel overdraagbare aandoening (Soa)
 - Seks als ruilmiddel voor producten (zoals geld, voedsel, huisvesting of drugs)
 - Gebruik van (illegale) drugs of alcoholmisbruik
 - Detentie
 - Partner(s) met onbekende hiv-1-status met een van bovengenoemde factoren

Risico op ontwikkeling van resistentie bij personen met een niet-gedetectedeerde hiv-1-infectie

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten als PrEP indicatie is gecontra-indiceerd bij personen met een onbekende of positieve hiv-1-status.

- Gebruik dit middel alleen bij personen waarvan is vastgesteld dat ze hiv-1-negatief zijn. Voor de behandeling van hiv-1 dient een compleet regime gegeven te worden. Er zijn hiv-1-resistente mutaties ontstaan bij personen met een niet-gedetectedeerde hiv-1-infectie die alleen dit middel gebruikten.
- **Alvorens te beginnen met emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten voor PrEP:**
 - Bevestig een negatieve hiv-1-test met een gecombineerde antigeen/antilichaamtest.
 - Indien de klinische symptomen overeenkomen met een acute virusinfectie en er een vermoeden is van recente (< 1 maand) blootstelling aan hiv-1 moet het gebruik van dit middel ten minste een maand worden opgeschort en moet de hiv-1-status nogmaals worden bevestigd.
- **Tijdens het gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten voor PrEP:**
 - Test **regelmatig** op hiv-1-infectie (**bijv. ten minste iedere 3 maanden**) met een gecombineerde antigeen/antilichaamtest.
 - Als er zich na een mogelijke blootstelling symptomen ontwikkelen die kunnen duiden op een acute hiv-1-infectie, dient behandeling onderbroken te worden totdat een negatieve infectiestatus is vastgesteld.

Gebruik emtricitabine/tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten als PrEP alleen als onderdeel van een algemene strategie ter preventie

Dit middel mag alleen worden gebruikt als onderdeel van een uitgebreide strategie ter preventie van hiv-1-infectie, die tevens het gebruik van andere preventiemaatregelen omvat zoals veilige seks omdat dit middel niet altijd effectief is wat betreft preventie van het krijgen van hiv-1.

- **Adviseer niet hiv-1-geïnficeerde personen met een hoog risico over veilige(re) seks, waaronder:**
 - Consistent en correct gebruik van condooms.
 - Bekend zijn met eigen hiv-1-status en die van hun partner(s).
 - Regelmatig testen op andere seksueel overdraagbare aandoeningen die de overdracht van hiv-1 gemakkelijker kunnen maken (bijv. syfilis en gonorroe).

Het belang om zich strikt te houden aan het aanbevolen doseringsregime.

De effectiviteit van dit middel houdt nauw verband met de therapietrouw, zoals aangetoond aan de hand van meetbare medicatiespiegels in het bloed.

- De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen is één tablet eenmaal daags.
- Om het risico van het krijgen van een hiv-1 infectie te verminderen moeten alle niet-geïnficeerde personen met een hoog risico die starten met dit middel als PrEP worden gewezen op het belang van het zorgvuldig volgen van het doseringsschema om het risico van het verkrijgen van hiv-1 infectie te voorkomen. Ook wordt personen aanbevolen een herinnering in de agenda op telefoon, PC of tablet te zetten, die hen er op kan wijzen dat het tijd is om dit middel in te nemen.

Niertoxiciteit gerelateerd aan dit middel

Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil, een component van emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten.

- Bereken de geschatte creatinineklaring alvorens dit middel voor te schrijven.
- Bij personen zonder risicofactoren voor nierziekte dient de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) na start ook gecontroleerd te worden na twee tot vier weken, na drie maanden en daarna elke drie tot zes maanden. Bij personen met een risico op een nierziekte moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.
- Vermijd gebruik van dit middel bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Indien gelijktijdig gebruik van dit middel en nefrotoxische middelen onvermijdbaar is, dient de nierfunctie wekelijks gecontroleerd te worden.
- Gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld na gebruik van hooggedoseerde of meerdere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij met hiv-1-geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en die risicofactoren vertoonden voor renale disfunctie. Indien dit middel gelijktijdig met een NSAID wordt toegediend, dient de nierfunctie adequaat gecontroleerd te worden.

Volwassenen die dit middel als PrEP krijgen:

- **Schrijf dit middel niet voor aan personen met een geschatte CrCl onder 60 ml/min.**
- Dit middel dient bij personen met CrCl < 80 ml/min alleen gebruikt te worden als geoordeeld wordt dat het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico.
- Indien het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring tot < 60 ml/min afgenomen is bij een persoon die dit middel gebruikt, 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.
- Bij personen met een afname van de creatinineklaring tot < 60 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient onderbreking van de behandeling overwogen te worden.
- Onderbreking van de behandeling met dit middel dient ook overwogen te worden indien de nierfunctie progressief afneemt wanneer daarvoor geen andere oorzaak is vastgesteld.

Adolescenten die dit middel als PrEP krijgen:

- **Dit middel dient niet gebruikt te worden bij adolescenten met nierfunctiestoornis (d.w.z. CrCL <90 mL/min/1,73m²).**
- Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op nieren voor dit middel bij gebruik als pre-expositie profylaxe bij niet geïnfecteerde adolescenten. Bovendien kan de omkeerbaarheid van nefrotoxiciteit na het stoppen met dit middel als PrEP niet volledig worden vastgesteld.
- Bij elk bezoek dienen personen te worden onderzocht om te bepalen of ze nog steeds een hoog risico van hiv-1-infectie lopen. Het risico van hiv-1-infectie moet worden afgewogen tegen de mogelijkheid van effecten op de nieren bij langdurig gebruik van dit middel.

- De nierfunctie moet bij een 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.
- Bij vermoedelijke of gedetecteerde nierafwijkingen moet een nefroloog worden geraadpleegd om onderbreking van het gebruik te overwegen.
- Onderbreking van het gebruik van dit middel moet ook worden overwogen in het geval van progressieve afname van de nierfunctie wanneer geen andere oorzaak is vastgesteld.

Effecten op het bot

Volwassenen die dit middel als PrEP krijgen:

- Kleine afnames in de botdichtheid (BMD) zijn waargenomen bij niet geïnfecteerde personen die dit middel kregen.
 - Als botafwijkingen vermoed worden bij niet geïnfecteerde personen die dit middel krijgen, dient geschikt medisch advies ingewonnen te worden.

Adolescenten die dit middel als PrEP krijgen:

- Tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF) kan een afname in BMD veroorzaken. De effecten van met TDF verbonden veranderingen in BMD op de botgezondheid op de lange termijn en het toekomstig fractuurrisico zijn momenteel niet bekend. Bij elk bezoek dienen personen te worden onderzocht om te bepalen of ze nog steeds een hoog risico van hiv-1-infectie lopen. Het risico van hiv-1-infectie moet worden afgewogen tegen de mogelijkheid van effecten op de botten bij langdurig gebruik van dit middel. Indien er bij pediatrische patiënten botafwijkingen worden gedetecteerd of vermoed moet een endocrinoloog en/of nefroloog worden geraadpleegd.

Hepatitis B virus (HBV) infectie

Stoppen van de behandeling met dit middel bij patiënten geïnficeerd met HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Daarom wordt aanbevolen dat:

- Iedereen wordt getest op de aanwezigheid van HBV alvorens te starten.
- Niet met HBV-geïnficeerde personen moet vaccinatie worden aangeboden.
- Personen met een HBV-infectie die stoppen met de behandeling met dit middel dienen gedurende ten minste enige maanden na het stoppen van de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden middels klinisch en laboratorium vervolgonderzoek.

Gebruik van emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten als PrEP tijdens de zwangerschap

Bij vrouwen die zwanger kunnen zijn of zwanger willen worden dient, indien van toepassing, de risicobalans van voor- en nadelen te worden geëvalueerd. Voorschrijvers worden aangemoedigd om vrouwen die tijdens de zwangerschap blootgesteld zijn aan dit middel aan te melden voor de Antiretroviral Pregnancy Registry op www.apregistry.com. Dit register heeft als doel alle belangrijke teratogene effecten van retrovirale middelen waaraan zwangere vrouwen zijn blootgesteld, op te sporen.

Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) voor meer informatie over emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten als PrEP.

✓ CONTROLELIJST VOOR VOORSCHRIJVERS

Starten met emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten als PrEP

Instructies:

Vul de controlelijst bij ieder bezoek in en bewaar deze in het persoonlijk medisch dossier.

Vul de controlelijst in:

Laboratoriumtesten/Evaluatie

- Risico evaluatie ingevuld van de niet-geïnfecteerde persoon
- Negatieve hiv-1-test bevestigd direct vóór de start met dit middel d.m.v. een gecombineerde antigeen/antilichaam test
Als er klinische symptomen aanwezig zijn die consistent zijn met een acute virale infectie en recente (<1 maand) blootstelling wordt vermoed, stel dan het beginnen met dit middel tenminste 1 maand uit en herbevestig de hiv-1-status.
- Screening uitgevoerd op seksueel overdraagbare aandoeningen (Soa's), zoals syfilis en gonorroe
- Indien van toepassing, risico en nut geëvalueerd bij vrouwen die zwanger zouden kunnen zijn of zwanger willen worden
- Hepatitis-B-virus (HBV) screeningtest uitgevoerd
- HBV-vaccinatie, indien van toepassing, aangeboden
- Geschatte creatinineklaring (CrCl) bevestigd vóór de start van de behandeling:
Niet-geïnfecteerde volwassenen:
Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij niet met hiv-1-geïnfecteerde personen met creatinineklaring < 60 ml/min. Dit middel dient alleen te worden gebruikt bij personen met CrCl < 80 ml/min als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Niet-geïnfecteerde adolescenten:

Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar met een nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring < 90 ml/min/1,73 m²).

- Nierfunctiecontrole uitgevoerd zoals aanbevolen:
Het wordt aanbevolen om bij personen zonder risicofactoren voor nierziekte 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.
- Bevestigd dat de persoon geen andere hiv-1 of HBV-medicaties gebruikt

Begeleiding

- Gewezen op het feit dat 200 mg emtricitabine/245 mg tenofoviridisoproxil filmomhulde tabletten als PrEP alleen gebruikt dienen te worden als onderdeel van een algemene strategie ter preventie van hiv-1-infectie en benadrukt om consistent veilige(re) seks te hebben en condooms op de juiste manier te gebruiken
- Gewezen op het belang van het volgen van het doseringsschema
- Aanbevolen aan de persoon een herinnering op telefoon, PC of tablet te zetten, die hem/haar er attent op kan maken dat het tijd is om dit middel in te nemen
- Het belang besproken dat de persoon zijn individuele hiv-1-status kent en, indien mogelijk, die van zijn partner(s)
- Gewezen op het belang van een follow-up schema bij gebruik van dit middel als PrEP, waaronder regelmatig (bijv. minstens elke 3 maanden) testen op hiv-1 ter herbevestiging van negatieve hiv-1-status
- Het belang besproken om te stoppen met dit middel indien seroconversie is opgetreden en zodoende de ontwikkeling van resistente hiv-1-varianten te reduceren
- Het belang besproken van screening op seksueel overdraagbare aandoeningen (Soa's) die de overdracht van hiv-1 kunnen faciliteren, zoals syfilis en gonorroe
- De bekende veiligheidsrisico's bediscussieerd van het gebruik van dit middel
- Het document 'Belangrijke informatie over emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg filmomhulde tabletten als PrEP om het risico op het oplopen van een infectie met het humaan immunodeficiëntie virus (hiv) te verminderen' met de persoon besproken

Follow-up

- Regelmatig hiv-1-testen uitgevoerd (bijv. minstens iedere 3 maanden)
- De door de persoon gerapporteerde therapietrouw gecontroleerd (bijv. op de kalender van de herinneringskaart)
- De persoon bij elk bezoek opnieuw onderzocht om te bepalen of deze nog steeds een hoog risico van hiv-1-infectie loopt. Het risico van hiv-1-infectie moet worden afgewogen tegen de mogelijkheid van effecten op de nieren en de botten bij langdurig gebruik van dit middel
- Gestopt met dit middel als seroconversie is opgetreden
- Screening op Soa's zoals syfilis en gonorroe uitgevoerd

□ **Mogelijke bijwerkingen geïdentificeerd**

□ **Nierfunctiecontrole uitgevoerd zoals aanbevolen**

Niet-geïnfecteerde volwassenen:

Als de creatinineklaring is afgenomen tot < 60 ml/min of als het serumfosfaat <1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) is bij elke persoon die dit middel gebruikt, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw geëvalueerd worden, waaronder meting van glucose en kalium in het bloed, en glucoseconcentraties in de urine. Bij personen met een verlaagde creatinineklaring tot < 60 ml/min of een verlaagd serumfosfaat tot < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l) dient ook overwogen te worden de behandeling met dit middel te onderbreken. Onderbreking van het gebruik van dit middel dient ook te worden overwogen in geval van progressieve vermindering van de nierfunctie als daarvoor geen andere oorzaak is geïdentificeerd.

Niet-geïnfecteerde adolescenten:

Indien het serumfosfaatgehalte < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, 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. Bij vermoedelijke of gedetecteerde nierafwijkingen moet een nefroloog worden geraadpleegd om onderbreking van het gebruik van dit middel te overwegen. Onderbreking van het gebruik moet ook worden overwogen in het geval van progressieve afname van de nierfunctie wanneer geen andere oorzaak is vastgesteld.

□ **HBV-screenings test uitgevoerd (als van tevoren negatief getest is op HBV of als geen HBV-vaccinatie is gekregen)**

□ **De volgende follow-up afspraak is vastgelegd en hiv-1-screenings test data zijn op de herinneringskaart vastgelegd en aan de persoon meegegeven.**