

Važne sigurnosne informacije za liječnike o lijekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil/emtricitabin za indikaciju predekspozicijske profilakse (PrEP)

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan uvjet za stavljanje u promet lijekova koji sadrže kombinaciju tenofovira/emtricitabina, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže kombinaciju tenofovira/emtricitabina. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.cinmed.me).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilanca/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Važne informacije koje je potrebno uzeti o obzir

- Emtricitabin/tenofovir treba upotrebljavati samo za smanjenje rizika od infekcije virusom HIV-1 u osoba kod kojih je prije početka uzimanja emtricitabin/tenofovira kao predekspozicijske profilakse i čestim ponovljenim testiranjem (odnosno najmanje svaka 3 mjeseca) tijekom uzimanja emtricitabin/tenofovira za PrEP pomoću kombiniranog testa antigen/antitijelo potvrđeno da su HIV-negativni.
- U osoba s neotkrivenom infekcijom virusom HIV-1 koje su uzimale samo emtricitabin/tenofovir pojavile su se mutacije rezistentne na lijekove protiv virusa HIV-1.
- Emtricitabin/tenofovir treba primjenjivati samo kao dio sveobuhvatne strategije prevencije jer emtricitabin/tenofovir nije uvijek djelotvoran u sprječavanju zaraze virusom HIV-1.
- Nemojte počinjati (ili ponovno uvoditi) terapiju emtricitabin/tenofovirom za predekspozicijsku profilaksu ako postoje znakovi ili simptomi akutne infekcije virusom HIV-1, osim ako su testovi na infekciju negativni.
- Osobama koje nisu zaražene virusom HIV-1 recite da se strogo pridržavaju preporučenog režima doziranja.
- Emtricitabin/tenofovir nemojte propisivati nezaraženim odraslim osobama s procijenjenim klirensom kreatinina (CrCl) nižim od 60 ml/min, a u odraslih osoba s CrCl < 80 ml/min upotrebljavajte ga samo ako smatrate da potencijalne koristi nadmašuju potencijalne rizike.
- Tijekom uzimanja emtricitabin/tenofovira za PrEP treba redovito pratiti bubrežnu funkciju kod svih pacijenata.

Važne dodatne informacije o uporabi emtricitabin/tenofovira za PrEP u adolescenata:

- Mogućnost uzimanja emtricitabin/tenofovira za PrEP u adolescenata treba pažljivo razmotriti za svakog pojedinca, uzimajući pritom u obzir njegove sposobnosti, rizik od zaraze drugim spolno prenosivim infekcijama i razumijevanje da emtricitabin/tenofovir za PrEP treba uzimati redovito kako bi bio djelotvoran.
- Utvrđeno je da je stopa pridržavanja u adolescenata i mladih odraslih osoba niža nego u starijih odraslih osoba, dok za adolescentice ne postoje podaci o uporabi PrEP-a. Dostupan je Podsjetnik koji odraslima i adolescentima može pomoći u pridržavanju terapije.
- Na svakom posjetu treba ponovno procijeniti postoji li kod pacijenta i dalje visok rizik od infekcije virusom HIV-1. Rizik od infekcije virusom HIV-1 treba usporediti s mogućim djelovanjem emtricitabin/tenofovira na bubrege i kosti kod dugotrajne uporabe.
- Emtricitabin/tenofovir ne smiju uzimati adolescenti s oštećenjem bubrežne funkcije (tj. CrCl < 90 ml/min/1,73 m²)

Čimbenici za lakše prepoznavanje osoba s visokim rizikom od zaraze virusom HIV-1:

- osoba ima partnera/e koji je/su inficiran/i virusom HIV-1 i ne prima/ju antiretrovirusnu terapiju ili

- osoba ima spolne odnose unutar društvene skupine ili na području s visokom prevalencijom i jedan ili više od sljedećih čimbenika rizika:
 - neredovito ili nikada ne upotrebljava kondom
 - postoji dijagnoza spolno prenosive infekcije
 - osoba razmjenjuje seks za robu (primjerice novac, hranu, sklonište ili drogu)
 - zlouporaba droge ili alkoholizam
 - boravak u zatvoru
 - partner je nepoznatog HIV-1 statusa i na njega je primjenjiv bilo koji od navedenih čimbenika rizika

Rizik od razvoja rezistentnosti na lijek protiv virusa HIV-1 u osoba s nedijagnosticiranom infekcijom virusom HIV-1

Emtricitabin/tenofovir primijenjen kao PrEP kontraindiciran je u osoba s nepoznatim ili HIV-1 pozitivnim statusom.

- Emtricitabin/tenofovir treba upotrebljavati za smanjenje rizika od infekcije virusom HIV-1 samo u osoba za koje je potvrđeno da su HIV-1 negativne. Emtricitabin/tenofovir kao samostalan lijek ne predstavlja cjelovit režim liječenja infekcije virusom HIV-1 te se u osoba s nedijagnosticiranom infekcijom virusom HIV-1 koji uzimaju samo emtricitabin/tenofovir mogu pojaviti HIV-1 rezistentni supstituti.
- Prije početka uzimanja emtricitabin/tenofovira za PrEP:
 - Kombiniranim testom antigen/antitijelo utvrdite je li bolesnik HIV-1 negativan.
 - Ako postoje klinički simptomi koji odgovaraju akutnoj virusnoj infekciji, a sumnjate na nedavnu (<1 mjesec) izloženost, odgodite početak uzimanja emtricitabin/tenofovira za PrEP najmanje 1 mjesec i provjerite HIV-1 status.
- Tijekom uzimanja emtricitabin/tenofovira za PrEP:
 - Kombiniranim testom antigen/antitijelo **u učestalim intervalima (odnosno najmanje svaka 3 mjeseca)** provjeravajte postojanje infekcije virusom HIV-1.
 - Ako se nakon potencijalnog izlaganja pojave simptomi akutne infekcije virusom HIV-1, treba prekinuti uzimanje emtricitabin/tenofovira dok se ne potvrdi da nema infekcije.

Emtricitabin/tenofovir za PrEP upotrebljavajte samo u sklopu sveobuhvatne preventivne strategije

Emtricitabin/tenofovir za PrEP treba upotrebljavati samo kao dio sveobuhvatne strategije prevencije od zaraze virusom HIV-1, uključujući primjenu drugih mjera sprječavanja infekcije virusom HIV-1 kao što su sigurni spolni odnosi, jer emtricitabin/tenofovir nije uvijek djelotvoran u sprječavanju zaraze virusom HIV-1.

- Nezaražene osobe s visokim rizikom od zaraze informirajte o metodama sigurnih spolnih odnosa kao i o sljedećem:
 - o dosljednoj i ispravnoj uporabi kondoma
 - o potrebi poznavanja vlastitog HIV-1 statusa i statusa partnera
 - o redovitom testiranju na druge spolno prenosive infekcije koje mogu pogodovati prijenosu virusa HIV-1 (npr. sifilis i gonoreja).

Važnost strogog pridržavanja preporučenog režima doziranja

Djelotvornost emtricitabin/tenofovira kao predekspozicijske profilakse za smanjenje rizika od infekcije virusom HIV-1 u uskoj je korelaciji s pridržavanjem režima doziranja što pokazuju izmjerene razine lijeka u krvi.

- Preporučena doza emtricitabin/tenofovira za odrasle osobe i adolescente u dobi od 12 i više godina s minimalnom težinom od 35 kg je jedna tableta dnevno.

Svim nezaraženim osobama s visokim rizikom koje uzimaju emtricitabin/tenofovir za PrEP treba redovito napominjati da se strogo pridržavaju preporučenog režima doziranja emtricitabin/tenofovira kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1. Osobama se također preporučuje da na svoj mobilni telefon ili neki drugi uređaj dodaju podsjetnik koji će ih podsjetiti kada treba uzeti emtricitabin/tenofovir.

Bubrežna toksičnost povezana s emtricitabin/tenofovirom

Kod uporabe tenofoviridizoproksilfumarat (TDF), zabilježeno je zatajenje bubrežne funkcije, oštećenje funkcije bubrega, povišene razine kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom).

- Prije propisivanja emtricitabin/tenofovira u svih osoba odredite vrijednosti procijenjenog klirensa kreatinina (CrCl).
- U osoba bez bubrežnih čimbenika rizika funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfat u serumu) treba također pratiti nakon dva do četiri tjedna liječenja, nakon tri mjeseca liječenja, a nakon toga svakih tri do šest mjeseci. U bolesnika s rizikom od oštećenja bubrežne funkcije potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.
- Treba izbjegavati uporabu emtricitabin/tenofovira istovremeno s primjenom ili neposredno nakon primjene nefrotoksičnog lijeka. Ako se istovremena primjena emtricitabin/tenofovira i nefrotoksičnih lijekova ne može izbjeći, potrebno je svakog tjedna provjeravati bubrežnu funkciju.
- Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s čimbenicima rizika za poremećenu funkciju bubrega inficiranih virusom HIV-1 koji su liječeni tenofoviridizoproksilfumaratom nakon uvođenja visokih doza ili više različitih nesteroidnih protuupalnih lijekova (*engl.* NSAID). Ako se emtricitabin/tenofovir primjenjuje istovremeno s NSAID, potrebno je provjeravati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Odrasle osobe koje uzimaju emtricitabin/tenofovir za PrEP

- **Emtricitabin/tenofovir nemojte propisivati za PrEP odraslim osobama čiji je procijenjeni CrCl niži od 60 ml/min.**
- emtricitabin/tenofovir se u osoba s CrCl < 80 ml/min smije upotrebljavati samo ako potencijalne koristi premašuju potencijalne rizike.
- Ako je u bilo koje osobe koja uzima emtricitabin/tenofovir za PrEP fosfat u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili klirens kreatinina smanjen na razinu od < 60 ml/min, treba unutar tjedan dana ponovno ocijeniti bubrežnu funkciju, uključujući mjerenje glukoze u krvi, kalija u krvi i koncentracije glukoze u urinu.
- Kod osoba u kojih je došlo do smanjenja klirensa kreatinina na razinu od < 60 ml/min ili ako je serumski fosfat smanjen na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) treba razmotriti prekid liječenja emtricitabin/tenofovirom.
- Prekid liječenja emtricitabin/tenofovirom treba razmotriti i u slučaju progresivnog pogoršanja bubrežne funkcije ako nije utvrđen neki drugi uzrok.

Adolescenti koji uzimaju emtricitabin/tenofovir za PrEP

- **Emtricitabin/tenofovir ne smiju uzimati adolescenti s oštećenjem bubrežne funkcije (tj. CrCl < 90 ml/min/1,73 m²).**
- Nisu dostupni podaci o dugoročnim učincima emtricitabin/tenofovira na bubrežnu funkciju kada se uzima za PrEP u nezaraženih adolescenata. Isto tako nije sigurno da je bubrežna toksičnost reverzibilna ako se prestane uzimati emtricitabin/tenofovir za PrEP.
- Na svakom posjetu treba ponovno procijeniti postoji li kod pacijenta i dalje visok rizik od infekcije virusom HIV-1. Rizik od infekcije virusom HIV-1 treba usporediti s mogućim djelovanjem emtricitabin/tenofovira na bubrege kod dugotrajne uporabe.
- Ako je fosfat u serumu < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), unutar tjedan dana treba ponovno ocijeniti bubrežnu funkciju, uključujući mjerenje glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u urinu.

- Ako postoji sumnja ili se utvrdi bubrežna abnormalnost, potrebno je savjetovanje s nefrologom kako bi se razmotrio prekid liječenja.
- Prekid liječenja emtricitabin/tenofovirom treba razmotriti i u slučaju progresivnog pogoršanja bubrežne funkcije ako nije utvrđen neki drugi uzrok.

Učinci na kosti

Odrasle osobe koje uzimaju emtricitabin/tenofovir za PrEP:

U nezaraženih osoba koje primaju emtricitabin/tenofovir opaženo je malo smanjenje mineralne gustoće kosti.

- U slučaju sumnje na abnormalnosti na kostima u nezaraženih odraslih osoba koje uzimaju emtricitabin/tenofovir za PrEP, potrebno je odgovarajuće se konzultirati.

Adolescenti koji uzimaju emtricitabin/tenofovir za PrEP:

TDF može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kosti (BMD). Nisu izvjesni učinci promjena mineralne gustoće kosti povezani s TDF-om na dugoročno zdravlje kosti i budući rizik od loma. Na svakom posjetu treba ponovno procijeniti postoji li kod pacijenta i dalje visok rizik od infekcije virusom HIV-1. Rizik od infekcije virusom HIV-1 treba usporediti s mogućim negativnim učincima emtricitabin/tenofovira na kosti kod dugotrajne uporabe.

Ako postoji sumnja ili se utvrde abnormalnosti kosti u adolescenata, potrebno je savjetovanje s endokrinologom i/ili nefrologom.

Infekcija HBV-om

Postoji rizik od teške akutne egzacerbacije hepatitisa ako osobe zaražene hepatitisom B prestanu uzimati emtricitabin/tenofovir. Stoga se preporučuje sljedeće:

- prije početka liječenja emtricitabin/tenofovirom sve osobe treba testirati na prisutnost HBV-a
- osobama koje nisu inficirane HBV-om treba predložiti cijepljenje
- osobe inficirane HBV-om koje prestanu uzimati emtricitabin/tenofovir treba pažljivo klinički i laboratorijski pratiti najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja.

Uporaba emtricitabin/tenofovira za PrEP u trudnica

U žena koje su trudne ili bi mogle zatrudnjeti treba ocijeniti omjer rizika i koristi. Liječnike potičemo da žene izložene emtricitabin/tenofoviru za PrEP tijekom trudnoće upišu u registar žena koje u trudnoći uzimaju antiretrovirusni lijek (Antiretroviral Pregnancy Registry) putem web-stranice www.apregistry.com. Cilj Registra je otkriti značajne teratogene učinke antiretrovirusnih lijekova kojima su izložene trudnice.

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za ljekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za ljekove i medicinska sredstva

Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

www.cinmed.me

nezeljenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:

