DOPORUČENÍ TÝKAJÍCÍ SE RENÁLNÍHO MANAGEMENTU A PŘIZPŮSOBENÍ DÁVKOVÁNÍ PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY PEČUJÍCÍ O DOSPĚLÉ PACIENTY UŽÍVAJÍCÍ STRIBILD ™▼

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Důležité aspekty, které je třeba zvážit[1]

- ✓ Pacienti, kteří kvůli renální toxicitě dříve přerušili léčbu tenofovir-disoproxil fumarátem, nesmí být léčeni přípravkem Stribild.
- ✓ Před zahájením léčby přípravkem Stribild zkontrolujte u všech pacientů clearance kreatininu, hladinu glukosy v moči a proteinů v moči.
- ✓ Léčba přípravkem Stribild nemá být zahajována u pacientů s clearace kreatininu nižší než 70 ml/min.
- ✓ Během léčby přípravkem Stribild je třeba pravidelně sledovat clearance kreatininu, hladinu glukosy v moči a proteinů v moči (každé 4 týdny během prvního roku léčby a poté každé 3 měsíce) (viz tabulka 1 na druhé straně).
- ✓ U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.
- ✓ Pečlivě sledujte renální bezpečnost u pacientů, u kterých se potvrdilo zvýšení sérového keatininu o více než 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) od počátečního stavu.
- ✓ Znovu zhodnoťte renální funkce během 1 týdne v případě, že je během léčby přípravkem Stribild sérový fosfát < 0,48 mmol/l(1,5 mg/dl) nebo clearence kreatininu poklesne pod <70 ml/min.
- ✓ U pacientů s poklesem clearance kreatininu na < 50 ml/min nebo poklesem sérového fosfátu na < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) přerušte léčbu přípravkem Stribild. Přerušení léčby přípravkem Stribild se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.
- ✓ Nepodávejte současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků.

Přípravek Stribild přestavuje režim podání dávky v jedné tabletě, obsahuje elvitegravirum 150 mg, cobicistatum 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri disoproxilum 245 mg (ve formě fumarátu), je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficience typu 1 (HIV1) u dospělých ve věku 18 let a starších, dosud neléčených antiretrovirotiky nebo infikovaných HIV1 bez známých mutací spojených s rezistencí na kterékoliv ze tří antiretrovirotik obsažených v přípravku Stribild.

Specifická doporučení pro užívání přípravku Stribild jsou uvedena níže.[1]

Renální bezpečnostní profil přípravku Stribild

V klinických studiích s tenofovir-disoproxil-fumarátem a při sledování bezpečnosti po uvedení tenofovir-disoproxil-fumarátu na trh byly hlášeny vzácné případy selhání ledvin, poruch funkce ledvin a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu). U některých pacientů byla proximální renální tubulopatie spojena s myopatií, osteomalácií (která se projevila jako bolestivost kostí a vzácně přispěla ke vzniku zlomenin), rhabdomyolýzou, svalovou slabostí, hypokalémií a hypofosfatémií.

V klinických studiích s přípravkem Stribild po dobu 144 týdnů přerušilo užívání studovaného léku kvůli renálním nežádoucím účinkům 13 (1,9 %) pacientů ve skupině s přípravkem Stribild (n = 701) a 8 (2,3 %) pacientů ve skupině ATV/r+ FTC/TDF (n = 355). Z těchto přerušení léčby došlo během prvních 48 týdnů k 7 případům ve skupině s přípravkem Stribild a k 1 případu ve skupině s ATV/r+FTC/TDF. U 4 (0,6 %) z pacientů užívajících přípravek Stribild se vyvinuly laboratorní nálezy konzistentní s proximální tubulopatií, což vedlo k přerušení léčby přípravkem Stribild během prvních 48 týdnů. Od 48. do 144. týdne nebyly hlášeny žádné další případy proximální renální tubulární dysfunkce. Celkem 2 z těchto 4 pacientů měli ve výchozím stavu poruchu funkce ledvin (tj. odhadovanou clearance kreatininu nižší než 70 ml/min). Laboratorní nálezy u těchto 4 pacientů se známkami proximální tubulopatie se zlepšily po přerušení léčby přípravkem Stribild bez klinických následků, avšak k jejich úplnému ústupu nedošlo u všech pacientů.

Bylo prokázáno, že kobicistat, který je složkou přípravku Stribild, snižoval clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu, aniž by ovlivňoval glomerulární funkci ledvin. K poklesu odhadované clearance kreatininu dochází brzy po zahájení léčby přípravkem Stribild s následnou stabilizací. Průměrná změna odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) podle metody Cockcrofta a Gaulta, pozorovaná v rámci studií s přípravkem Stribild, byla po 144 týdnech léčby 14,0 ± 16,6 ml/min pro Stribild, 1,9 ± 17,9 ml/min pro EFV/FTC/TDF a 9,8 ± 19,4 ml/min pro ATV/r+FTC/TDF.

Sledování funkce ledvin

Doporučení pro sledování funkce ledvin u všech pacientů před a během léčby přípravkem Stribild jsou uvedena v tabulce 1 níže.

Léčba přípravkem Stribild se nemá zahajovat u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min). U pacientů s clearance kreatininu < 90 ml/min se nedoporučuje zahajovat léčbu přípravkem Stribild, pokud není po revizi dostupných léčebných možností považována tato léčba za preferovanou pro daného pacienta. Přípravek Stribild by se neměl užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků; je-li současné užívání nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden. U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci užívajících tenofovir-disoproxyl-fumarát byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAIDs) nebo kombinací více NSAIDs pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Stribild podáván současně s NSAIDs, je potřeba zvýšeně sledovat renální funkce.

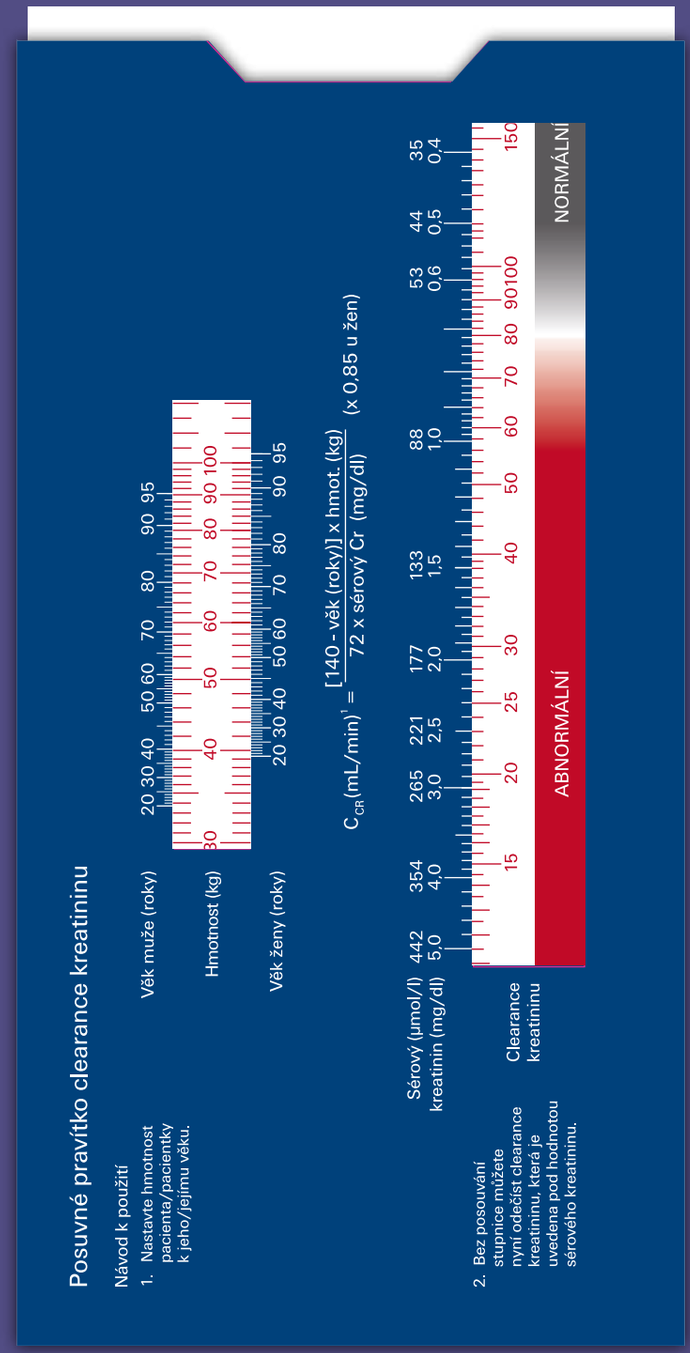
Tabulka 1: Sledování funkce ledvin

	Před léčbou přípravkem Stribild	Během 1. roku užívání přípravku Stribild*	> 1. rok užívání přípravku Stribild*
Četnost	na začátku (výchozí stav)	každé 4 týdny	každé 3 měsíce
Parametr	clearance kreatininu, hladina glukosy v moči a proteinů v moči	clearance kreatininu, sérový fosfát, hladina glukosy v moči a proteinů v moči	clearance kreatininu, sérový fosfát, hladina glukosy v moči a proteinů v moči

* U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

Jsouli sérové fosfáty < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) nebo jeli clearance kreatininu snížena na < 70 ml/min u jakéhokoli pacienta, který užívá přípravek Stribild, měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči. Léčbu přípravkem Stribild se doporučuje přerušit u pacientů s clearance kreatininu, která během léčby klesne pod 70 ml/min, pokud možný přínos této kombinace antiretrovirových látek pro daného pacienta nepřeváží možná rizika léčby.

Léčbu přípravkem Stribild je třeba přerušit u pacientů, u kterých byl potvrzen pokles clearance kreatininu < 50 ml/min, stejně by se měla léčba přerušit při poklesu sérových fosfátů < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl). Přerušení léčby přípravkem Stribild se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.



Zkrácená informace o léčivém přípravku
Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg (EVG), cobicistatum 150 mg (COBI), emtricitabinum 200 mg (FTC) a tenofoviri disoproxilum 245 mg (TDF). **Indikace:** Léčba dospělých ve věku 18 let a starších, infikovaných virem lidské imunodeficience typu 1 (HIV-1), dosud neléčených antiretrovirotiky nebo infikovaných HIV-1 bez známých mutací spojených s rezistencí na kterékoliv ze tří antiretrovirotik obsažených v přípravku. **Dávkování:** Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně, užívaná perorálně, s jídlem, tablety se nesmí rozkousat ani rozdrtit. ***Vynechání dávky:*** Jestliže uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, měl by být co nejdříve užit, pak je třeba vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování; jestliže uplynulo více než 18 hodin, dávka se vynechá a následně je třeba se vrátit k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku, má užít další tabletu. ***Porucha funkce ledvin:*** viz níže. ***Poruchy funkce jater:*** Při mírné nebo středně závažné poruše funkce jater není nutná úprava dávkování, při závažné poruše funkce jater (CPT skóre C) se používání nedoporučuje. ***Pediatrická populace:*** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podání s antagonisty alfa 1 adrenoreceptorů (alfuzosin), antiarytmiky (amiodaron, chinidin), antikonvulzivy (karbazepin, fenobarbital, fenytoin), ergotovými deriváty (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin), prokinetiky (cisaprid), rostlinnými přípravky (třezalka tečkovaná), inhibitory HMG Co-A reduktázy (lovastin, simvastatin), neuroleptiky (pimozid), inhibitory PDE-5 (sildenafil při léčbě plicní arteriální hypertenze), sedativy/hypnotiky (perorálně podávaný midazolam, triazolam). **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u EVG, COI, FTC a TDF. Stribild se nemá podávat souběžně s jinými antivirotiky. Současné podávání s léčivými přípravky, které způsobují inhibici CYP3A, může snižovat clearance kobicistatu, což vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kobicistatu. ***Souběžné podávání se nedoporučuje:*** s nefrotoxickými léčivými přípravky nebo bezprostředně po jejich užití (např. aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2; je-li takové současné užívání přípravků nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden); didanosin, rifabutin (je-li souběžná kombinace potřebná, je nutná úprava dávky rifabutinu), boceprevir, klaritromycin (u pacientů s ClCr < 60 ml/min; u pacientů s ClCr < 90 ml/min se doporučuje klinické sledování), bosentan, salmeterol, atorvastatin. ***Při současném podávání se doporučuje opatrnost, sledování a úprava dávky:*** ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, flukonazol, metformin, metoprolol, timolol, tadalafil, escitalopram, trazodon. ***Při současném podávání se doporučuje sledování a opatrnost:*** flutikazon, norgestimat, digoxin, disopyramid, flekainid, systémově podávaný lidokain, mexiletin, propafenon, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, varapamil, warfarin, dabigatran, pitavastatin, sildenafil (při léčbě poruch erekce), vardenafil, cyklosporin, sirolimus, takrolimus, buspironol, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem. ***Doporučuje se odstup 4 hodiny mezi podáním:*** antacida, multivitamínové doplňky. Při podání s kolchicinem může být zapotřebí úprava dávky kolchicinu (nemá se nepodávat současně s přípravkem Stribild u pacientů se sníženou funkcí levin nebo jater). **Hlavní nežádoucí účinky:** U pacientů užívajících TDF byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce ledvin, selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy), nefrogenní diabetes inspidus. Poruchy funkce ledvin někdy vedly ke kostním abnormalitám. S podáváním TDF a FTC bývá spojována laktátová acidóza, závažná hepatomegalie se steatózou a lipodystrofie. Byly také pozorovány další nežádoucí účinky vzniklé následkem proximální renální tubulopatie. *Další nežádoucí účinky (EVG, COBI, FTC, TDF):* ***velmi časté:*** bolest hlavy, závratě, průjem, zvracení, nausea, vyrážka, zvýšená kreatinkináza, astenie; ***časté:*** neutropenie, alergické reakce, hyperglykémie, hypertriglyceridémie, snížená chuť k jídlu, nespavost, neobvyklé sny, zvýšené transaminázy, hyperbilirubinémie, zvýšená amyláza včetně zvýšené pankreatické amylázy, zvýšená sérová lipáza, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, břišní distenze, flatulence, svědění, kopřivka, změny barvy kůže, zvýšená koncentrace kreatininu v krvi, bolest, únava; ***méně časté:*** anémie, sebevražedné myšlenky a pokusy (u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění), deprese, pankratitida, proteinurie, angioedém; ***vzácné:*** jaterní steatóza, hepatitida. **Zvláštní upozornění:** Pacienty je třeba informovat, aby dodržovali bezpečnostní opatření k prevenci přenosu HIV. Pacientky ve fertilním věku musí používat antikoncepci, viz plná verze SPC. ***Oportunní infekce*** se mohou i nadále vyvíjet nebo mohou nastat jiné komplikace spojené s HIV, proto je třeba dohle specialisty na léčbu HIV. ***Účinky na funkci ledvin:*** V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by stanovily, zda je současné podávání TDF a COBI spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují TDF bez COBI. Pacienti, kteří v minulosti přerušili léčbu TDF v důsledku nefrotoxicity, nesmí být léčeni přípravkem Stribild. U všech pacientů je třeba vypočítat clearance kreatininu a stanovit hladinu glukosy a proteinů v moči. Podávání přípravku Stribild se nemá zahajovat u pacientů s clearance kreatininu < 70 ml/min. U pacientů s clearance kreatininu < 90 ml/min se nedoporučuje zahajovat léčbu, pokud není po revizi dostupných léčebných možností považována tato léčba za preferovanou pro daného pacienta. Clearance kreatininu, sérové fosfáty a hladina glukosy a proteinů v moči se monitorují každé čtyři týdny během prvního roku léčby a poté každé tři měsíce léčby přípravkem Stribild. U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin. Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírný nárůst sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu. Jsou-li sérové fosfáty < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 70 ml/min, měla by se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči. Léčbu se doporučuje přerušit u pacientů s clearance kreatininu, která během léčby klesne pod 70 ml/min, pokud možný přínos této kombinace antiretrovirových látek pro daného pacienta nepřeváží možná rizika léčby. Přerušení léčby přípravkem Stribild se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina. Léčbu přípravkem Stribild je třeba přerušit u pacientů, u kterých byl potvrzen pokles clearance kreatininu < 50 ml/min, stejně by se měla léčba přerušit při poklesu sérových fosfátů < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl). U pacientů s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci užívajících TDF byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAIDs) nebo kombinací více NSAIDs pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Stribild podáván současně s NSAIDs, je potřeba zvýšeně sledovat renální funkce. ***Převod z jiné léčby:*** Při převodu z režimu obsahujícího efavirenz na léčbu přípravkem Stribild u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři na úrovni CYP2B6, je možná nižší expozice elvitegraviru v důsledku prodloužené indukce CYP3A způsobenou efavirenzem. U těchto pacientů se doporučuje sledování virové nálože během prvního měsíce po převedení na léčbu přípravkem Stribild. ***Účinky na kosti:*** Byl zaznamenán pokles BMD a osteonekróza. ***Pacienti souběžně infikování HIV a virem hepatitidy B nebo C,*** kteří užívají antiretrovirovou terapii, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i smrtelných jaterních nežádoucích účinků. Přerušení léčby může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy, je potřeba pečlivé sledování. ***Onemocnění jater:*** U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a je třeba je sledovat obvyklým způsobem; prokáže-li se zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby. ***Laktátová acidóza:*** Při použití nukleosidových analogů byla zaznamenána laktátová acidóza obvykle spojená s jaterní steatózou. Počáteční příznaky jsou uvedeny v plné verzi SPC. Při výskytu hyperlaktátémie nebo metabolické/laktátové acidózy, progresivní hepatomegalie nebo při rychle se zvyšujících hladinách aminotransferáz, je nutné léčbu nukleosidovými analogy vysadit. Je nutná zvýšená opatrnost, jsou-li nukleosidové analogy podávány pacientům se známými rizikovými faktory pro onemocnění jater a jaterní steatózu. Zvláštní riziko mohou představovat pacienti, kteří zároveň trpí hepatitidou C a jsou léčeni interferonem alfa a ribavirinem. Pacienti se zvýšeným rizikem musí být pečlivě sledováni. ***Lipodystrofie:*** CART je u HIV-1 infikovaných pacientů spojena s metabolickými abnormalitami (např. hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie, inzulínová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktátémie), u HIV pacientů je spojena s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie). ***Mitochondriální dysfunkce:*** Bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny in utero a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů. Každé dítě, které bylo in utero vystaveno působení analogů nukleosidů a nukleotidů, a to i HIV negativní děti, musí být klinicky i laboratorně sledováno a v případě relevantních známek nebo příznaků musí projít úplným vyšetřením na možnou mitochondriální dysfunkci. ***Syndrom imunitní reaktivace:*** Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů, nebo pokud mají pohybové potíže; byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba) s různou dobou nástupu; mohou se objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. ***Starší pacienti:*** Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů. Stribild obsahuje ***monohydrát laktosy.*** Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by proto tento léčivý přípravek neměli užívat. ***Fertilita, těhotenství a kojení:*** Stribild by se měl používat během těhotenství jenom pokud přínos převáží riziko; kojení se nedoporučuje. ***Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:*** Pacienti by měli být informováni o tom, že při léčbě mohou pozorovat závratě. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvi. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences International Limited, Cambridge, CB21 6GT, Velká Británie **Registrační čísla:** EU/1/13/830/001-002. **Velikost balení:** 1 lahvička obsahující 30 potahovaných tablet a krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7/2014. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku**.

Seznam literatury

1. Stribild Souhrn údajů o přípravku

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.
Podrobnosti o hlášení najdete na: **http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek**
Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.
Tato informace může být také hlášena společnosti Gilead Sciences s.r.o. na emailovou adresu drugsafety.czech@gilead.com nebo na telefonní číslo +420 222 191 546.

Datum přípravy: prosinec 2014

STB/CZ/14-10//1010
©2014 Gilead Sciences. Všechna práva vyhrazena.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

POMŮCKA MONITORINGU LEDVIN

Zkrácená informace o přípravku se nachází na zadní straně materiálu.