

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

Důležité aspekty, které je třeba zvážit¹

- 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 clearance 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 zvažte častější sledování funkce ledvin.
- Pečlivě sledujte renální bezpečnost u pacientů u kterých se potvrdilo zvýšení sérového kreatininu o více než 26,5 μmol/l (0,3 mg/dl) od počátečního stavu.
- Znovu zvažte renální funkci během 1 týdne v případě, že je během léčby přípravkem Stribild sérový fosfát < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) nebo clearance 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) přerušete léčbu přípravkem Stribild.
- Nepodávejte současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků.

Přípravek Stribild představuje režim podání dávky v jedné tabletě, obsahuje elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabin 200 mg a tenofovir disoproxil 245 mg (ve formě fumarátu), je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých ve věku 18 let a starších, dosud neléčených antiretrovirotyky nebo infikovaných HIV-1 bez známých mutací spojených s rezistencí na kterékoli 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 96 týdnů přerušilo užívání studovaného léku kvůli renálním nežádoucím účinkům 10 (1,4 %) pacientů ve skupině s přípravkem Stribild (n = 701) a 2 (0,6 %) pacienti 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 96. 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 cobicistat, 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 96 týdnech léčby -13,2 ± 15,7 ml/min pro Stribild, -0,9 ± 16,1 ml/min pro EFV/FTC/TDF a -8,6 ± 17,8 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 a léků vylučovaných stejnou cestou; je-li současně užívání nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.

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, hladinu glukosy v moči a proteinů v moči	clearance kreatininu, sérový fosfát, hladinu glukosy v moči a proteinů v moči	clearance kreatininu, sérový fosfát, hladinu glukosy v moči a proteinů v moči

* U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin by se mělo zvážit častější sledování funkce ledvin.

Jsou-li sérové fosfáty < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) nebo je-li 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).

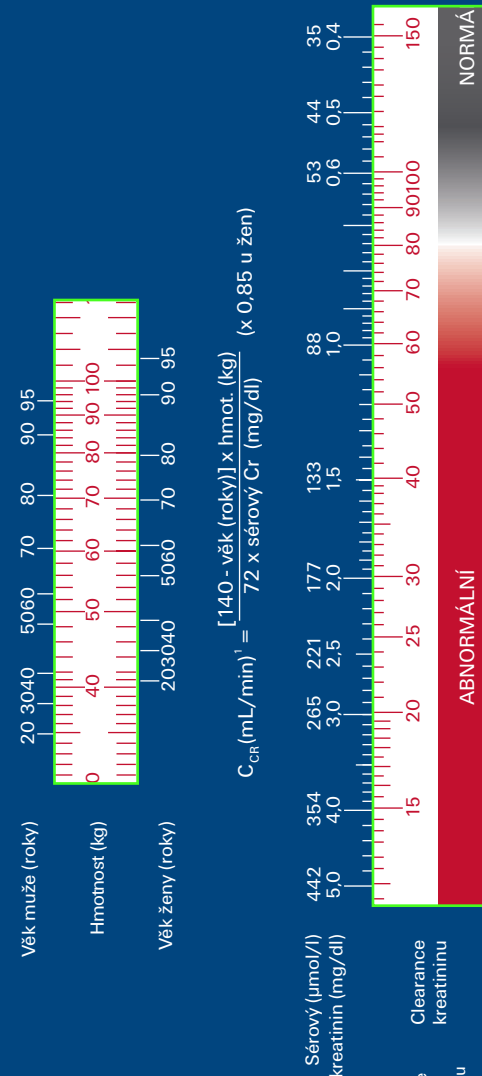
GILEAD

Posuvné pravitko clearance kreatininu

Návod k použití

1. Nastavte hmotnost pacienta/pacientky k jeho/jejímu věku.

2. Bez posouvání stupnice můžete nyní odečíst clearance kreatininu, která je uvedena pod hodnotou sérového kreatininu.



Pomůcka monitoringu ledvin

Zkrácená informace o přípravku:

Název léčivého přípravku: Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg potahované tablety, **Léková forma:** potahovaná tableta. Složení: elvitegravirum 150 mg (ELV), cobicistatium 150 mg (COB), emtricitabinum 200 mg (EMT) a tenofoviru disoproxilum 245 mg (TDF). **Indikace:** Léčba dospělých ve věku 18 let a starších, infikovaných virem lidské imunodeficience typu 1 (HIV-1), dosud neléčených antiretrovirovými nebo infikovaných HIV-1 bez známých mutací spojených s rezistencí na kterékoli z tří antiretrovirotik obsažených v přípravku. **Dávkování:** Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně, užívána perorálně, s jídlem, tablety se nesmí ani rozkousat ani rozdrtit. **Vynechání dávky:** Jestliže uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, měl by být co nejdříve užít, 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. **Renální dysfunkce:** 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), antikonvulziv (karbazepin, tenobarbital, fenytoin), ergotovými deriváty (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin), prokinetiky (cisaprid), rostlinnými přípravky (třezalka tečkovaná), inhibitory HMG Co-A redukázy (lovastin, simvastatin), neuroleptiky (pimozid), inhibitory PDE-5 (sildenafil při léčbě plícní arteriální hypertenze), sedativy/hypnotiky (perorální podávaný midazolam, triazolam). **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u ELV, COB, EMT a TDF. Stribild se nemá podávat souběžně s jinými antivirovými. 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 nefrotoxicními 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); didanosinem, rifabutinem (je-li souběžná kombinace potřebná, je nutná úprava dávky rifabutinu), boceprevirem, telaprevirem, klaritromicinem (u pacientů s ClCr < 60 ml/min; u pacientů s ClCr < 90 ml/min se doporučuje klinické sledování), bosentanem, salmeterolem, atorvastatinem. **Opatnost, sledování a úprava dávky se doporučuje při současném podávání s:** ketokonazolem, vorikonazolem, vorikonazolem, posakonazolem, flukonazolem, metforminem, metoprololem, timololem, tadalafilem, escitalopramem, trazodonem. **Sledování a opatnost se doporučuje při současném podávání s:** flutikazonem, norgestimatem, digoxinem, disopyramidem, flekainidem, systémově podávaným lidokainem, mexiletinem, propafenonem, amlodipinem, diltiazemem, felodipinem, nikardipinem, nifedipinem, varapamilem, warfarinem, dabigatranem, pitavastatinem, sildenafilu (při léčbě poruch erekce), vardenafilu, cyklosporinem, sirolimem, takrolimem, buspironolem, klorazepatem, diazepamem, estazolamem, flurazepamem, zolpidemem. **Údstup 4 hodiny mezi podáními se doporučuje při podávání s:** antacidy, multivitaminovými doplňky. Při podání s kolchicinem může být zapotřebí úprava dávky kolchicinu (nemá se nepodávat současně s přípravkem Stribild u pacientů se sníženou funkcí ledvin 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 insipidus. Poruchy funkce ledvin někdy vedly ke kostním abnormalitám. S podáváním TDF a EMT bývá spojována laktátová acidóza, závažná hepatomegalie se steatózou a lipodystrofií. Byly také pozorovány další nežádoucí účinky vzniklé následkem proximální renální tubulopatie. **Další nežádoucí účinky (ELV, COB, EMT, TDF):** velmi časté: bolest hlavy, závratě, průjem, zvracení, nevolnost, zvýšená kreatininkáza, 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, pankreatitida, proteinurie, angioedém; vzácné: jaterní steatóza, hepatitida. **Zvláštní upozornění:** Pacienty je třeba informovat aby dodržovali bezpečnostní opatření k prevenci přenosu HIV. Pacientky ve fertilním věku musejí používat antikoncepci viz plná verze SPC. **Opportunní 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 COB spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují TDF bez COB. 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 třeba zvážit 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. 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). **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 infikováni HIV a virem hepatitidy B nebo C,** kteří užívají antiretrovirovou terapii, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i smrtelných jaterních nežádoucích účinků. Přerušeni léčby může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy, je potřeba pečlivě 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 přerušeni 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 hyperlaktémie nebo metabolické/laktátové acidózy, progresivní hepatomegalie nebo při rychlé se zvyšujících hladinách aminotransferáz, je nutná léčba nukleosidovými analogy vysadit. Je nutná zvýšená opatnost, jsou-li nukleosidové analogy podávány pacientům se známými rizikovými faktory pro onemocnění jater a jaterní steatózou. Zvláštní riziko mohou představovat pacienti, kteří zároveň trpí hepatitidou C a jsou léčeni interferonem alfa a ribavirem. Pacienti se zvýšeným rizikem musí být pečlivě sledováni. **Lipodystrofie:** CART je u HIV-1 infikovaných pacientů spojena s metabolickými abnormalitami (např. hypertriglyceridémie, hypercholesterolemie, inzulinová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktémie), 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 opatnost při léčbě starších pacientů. Eviplera obsahuje **monohydrát laktosy.** Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukosy a galaktosy by proto tento léčivý přípravek neměli užívat. **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. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC. **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 lahve po 30) potahovaných tablet. **Datum revize textu:** 9/2013. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.**

Seznam literatury

1. Stribild Summary of Product Characteristics

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

Datum přípravy: únor 2014

STB/CZ/13-12//1001