

EDUKAČNÍ MATERIÁL

PRO KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ EMTRICITABIN/TENOFOVIR-DISOPROXIL

INFORMACE PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE, KTERÍ PŘEDEPISUJÍ NĚKTERÝ Z PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH EMTRICITABIN/TENOFOVIR-DISOPROXIL INDIKOVANÝCH K PREEXPOZIČNÍ PROFYLAXI (PrEP)*

**Informaci, zdali je konkrétní přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu indikován k PrEP u dospívajících naleznete v příslušném souhrnu údajů o přípravku (SmPC), respektive sekci 4.1.*

Některé přípravky s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu jsou indikovány k PrEP ke snížení rizika sexuálním přenosem získané HIV-1 infekce u dospělých a dospívajících jedinců. Tato indikace je založena na klinických hodnoceních u mužů majících sex s muži (MSM) s vysokým rizikem infekce HIV-1 a u mužů a žen v heterosexuálních párech, ve kterých je jeden z partnerů HIV-séronegativní a druhý séropozitivní.

Důležité informace o bezpečném užívání přípravků s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu k PrEP:

- Tyto přípravky mají být používány ke snížení rizika nákazy virem HIV-1 pouze u osob s potvrzeným HIV-1 negativním stavem před začátkem PrEP a s opakovaným potvrzením negativity v častých intervalech (minimálně každé 3 měsíce) během užívání tohoto přípravku, a to pomocí kombinovaného testu antigen/protilátka.
- U osob s nediagnostikovanou HIV-1 infekcí, které užívaly preventivně přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu, byl zjištěn vznik rezistentních mutací HIV-1.
- Přípravky s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu mají být užívány pouze jako součást komplexní strategie prevence, protože samotná profylaxe tímto přípravkem nedokáže zaručeně zabránit přenosu HIV-1 infekce.
- Pokud jsou přítomny příznaky s podezřením na akutní HIV-1 infekci, nezačínajte (nebo neobnovujte) profylaxi těmito přípravky, dokud není infekce vyloučena.
- Poučte každého o nutnosti přísného dodržování doporučeného dávkování.
- Přípravky k PrEP nepředepisujte dospělým s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) nižší <60 ml/min. Dospělým jedincům s CrCl < 80 ml/min předepisujte přípravky k PrEP pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje možné riziko. Při jejich užívání má být pravidelně monitorována funkce ledvin.
- U všech jedinců užívajících přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu k PrEP má být pravidelně sledována funkce ledvin.

Důležité informace pro užívání přípravků s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP u dospívajících jedinců:

- Užívání přípravků s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu k PrEP u dospívajících jedinců musí být individuálně a pečlivě zváženo, včetně zvážení způsobilosti jedince porozumět nutnosti dodržování užívání přípravku tak, aby byl v rámci PrEP účinný, a porozumět riziku možného získání dalších pohlavně přenosných infekcí.
- Bylo prokázáno, že dodržování profylaxe u dospívajících a mladších dospělých je nižší než u starších jedinců. Nejsou dostupné žádné údaje o profylaxi u dospívajících dívek. K dispozici je *Připomínková karta*, která podporuje dodržování profylaxe jak u dospělých, tak u dospívajících.

- Při každé návštěvě se má znovu posoudit stav jedince, aby bylo jisté, zda u něj přetrvává vysoké riziko infekce HIV-1. Riziko infekce HIV-1 má být zváženo s ohledem na možné nežádoucí účinky dlouhodobého užívání přípravku s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil na ledviny a kosti.
- U dospívajících jedinců s poruchou funkce ledvin se nemá přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil užívat.

Kritéria identifikace osoby s vysokým rizikem nákazy virem HIV-1:

- Má partnera/partnery, o kterých je známo, že jsou infikováni virem HIV-1 a který/kteří nepodstupují antiretrovirovou léčbu.
- Zapojuje se do sexuálních aktivit v rizikové sociální skupině s vysokou prevalencí HIV infekce s přispěním dalšího alespoň jednoho rizikového faktoru:
 - Nedůsledné používání kondomu nebo sexuální styk zcela bez použití kondomu.
 - Diagnóza pohlavně přenosné nemoci.
 - Výměna sexu za komodity (např. peníze, jídlo, ubytování nebo drogy).
 - Užívání nelegálních drog nebo závislost na alkoholu.
 - Pobyt ve vězení.
 - Partner/partneři s neznámým HIV-1 stavem s některým z výše uvedených faktorů.

Existuje riziko vzniku lékové rezistence HIV-1 u osob s nediagnostikovanou infekcí HIV-1 užívajících přípravky k PrEP.

Přípravky s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil jsou kontraindikovány k PrEP u osob s neznámým nebo pozitivním HIV-1 stavem.

- Tyto přípravky předepisujte ke snížení rizika nákazy HIV-1 pouze u osob, u kterých je prokázáno, že jsou HIV negativní. V případě, že by byly podávány samostatně u osob s nediagnostikovanou infekcí HIV-1, hrozí nebezpečí vzniku rezistentní mutace viru HIV-1.

Před předepsáním přípravku s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil k PrEP:

- Potvrďte HIV-1 negativní stav jedince použitím kombinovaného testu antigen/protilátka.
- V případě, že došlo k možnému vystavení infekci v době kratší jednoho měsíce a objeví se klinické příznaky odpovídající akutní virové infekci, odložte začátek medikamentózní profylaxe minimálně o 1 měsíc, a opětovně proveďte testování na HIV-1.

Během užívání přípravků k PrEP:

- Provádějte testy na HIV-1 infekci v častých intervalech (minimálně každé 3 měsíce) pomocí testu antigen/protilátka.
- Pokud se po potenciálním vystavení infekci objeví příznaky konzistentní s akutní HIV-1 infekcí, je nutno užívání přípravků k PrEP přerušit do potvrzení negativního stavu.

Přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil k PrEP je třeba užívat pouze jako součást komplexní strategie prevence.

Poučte nenakažené osoby s vysokým rizikem o nutnosti:

- Konzistentně a správně používat kondom.

- Znalosti svého HIV-1 stavu a stavu partnera/partnerů.
- Pravidelného testování na další pohlavně přenosné infekce, které mohou přenos HIV-1 usnadnit.

Důležitost přísného dodržování doporučeného dávkování:

- Účinnost profylaxe ke snižování rizika infekce virem HIV-1 silně koreluje s dodržováním dávkování měřeného koncentrací účinné látky v krvi. Všechny nenakažené osoby s vysokým rizikem nakažení užívající některý z přípravků k PrEP musí být důrazně poučeny o přísném dodržování doporučeného dávkování.
- Doporučená dávka přípravku s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 35 kg je jedna tableta jednou denně.
- Všichni neinfikovaní jedinci s vysokým rizikem infekce, kteří užívají přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil k PrEP, musí být v častých intervalech poučeni o nutnosti přísného dodržování doporučeného dávkování, aby se snížilo riziko nákazy HIV-1. Je také doporučeno, aby si jedinci přidali patřičné připomenutí do svého mobilního telefonu nebo jiného zařízení.

Renální toxicita spojená s užíváním.

Při užívání přípravků s obsahem tenofovir-disoproxil bylo hlášeno: selhání ledvin, poškození ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu).

- Před předepsáním tohoto přípravku vyhodnoťte CrCl u všech jedinců.
- U osob bez rizikových faktorů z hlediska renální funkce má být funkce ledvin (CrCl a fosfát v séru) sledována: po 2 až 4 týdnech užívání přípravku, dále po 3 měsících a následně každých 3 - 6 měsíců.
- U osob s rizikem poruchy funkce ledvin je nutné častější sledování.
- Vyhněte se podávání tohoto přípravku současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, je nutný monitoring funkce ledvin v týdenních intervalech.
- U pacientů infikovaných HIV-1 užívajících tenofovir-disoproxil s existujícím rizikem rozvoje/zhoršení renální funkce byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek s obsahem tenofovir-disoproxil podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat funkci ledvin.

Dospělí užívající přípravek s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP:

- Nepředepisujte přípravek s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP dospělým s odhadovanou CrCl nižší než 60 ml/min.
- U osob s CrCl < 80 ml/min může být přípravek používán pouze v případě, že potenciální přínosy převáží možná rizika.
- Pokud je sérový fosfát < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), nebo CrCl poklesla na < 60 ml/min, měla by funkce ledvin být znovu vyhodnocena během 1 týdne, včetně stanovení koncentrace glukózy a draslíku v krvi a koncentrace glukózy v moči. U osob s potvrzeným poklesem CrCl na < 60 ml/min, nebo poklesem sérového fosfátu na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), zvažte přerušení profylaxe tímto přípravkem.
- Přerušení užívání zvažte také v případě progresivního zhoršování funkce ledvin bez známé příčiny.

Dospívající užívající přípravek s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP:

- Přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu se nemá užívat u dospívajících s poruchou funkce ledvin.
- Nejsou k dispozici údaje o dlouhodobých účincích na ledviny při použití k PrEP u neinfikovaných dospívajících. Kromě toho nelze plně zaručit reverzibilitu renální toxicity po ukončení podávání tohoto přípravku pro PrEP.
- Při každé návštěvě by měl být znovu posouzen stav jedince a zhodnoceno, zda u něj přetrvává vysoké riziko nákazy HIV. Riziko infekce HIV-1 má být zváženo s ohledem na možné účinky dlouhodobého užívání tohoto přípravku na ledviny.
- Je-li hladina sérových fosfátů $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukózy a draslíku v krvi a koncentrace glukózy v moči.
- Vznikne-li podezření na zhoršení funkce ledvin, nebo je zjištěna snížená funkce ledvin, má být zajištěna konzultace s nefrologem a má se zvážet přerušení užívání přípravku.
- Přerušení užívání přípravku se má také zvážet v případě progresivního zhoršení funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Účinky na kosti

Dospělí užívající přípravek s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP:

- U neinfikovaných osob užívajících přípravek s obsahem tenofovir-disoproxilu byl pozorován pokles kostní denzity (BMD). Při podezření na poruchu kostního metabolismu, má být zajištěna konzultace se specialistou v oboru.

Dospívající užívající přípravek s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP:

- Účinky tenofovir-disoproxilu spojené se změnami BMD na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko vzniku zlomenin jsou nejisté. Při každé návštěvě by měl být znovu posouzen stav jedince, aby bylo jisté, že je i nadále ohrožen vysokým rizikem infekce HIV-1. Riziko infekce HIV-1 má být zváženo s ohledem na možné účinky dlouhodobého užívání přípravku s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu na kosti. Pokud máte podezření na abnormality kostí, nebo pokud zjistíte abnormality kostí, je vhodná konzultace s endokrinologem a/nebo nefrologem.

Infekce hepatitidou typu B (HBV)

Emtricitabine/tenofovir-disoproxil není schválen na léčbu chronické HBV. Pokud je to vhodné, může být zapotřebí zahájení léčby proti hepatitidě B.

Osobám nakaženým HBV hrozí po vysazení přípravku s obsahem tenofoviru riziko závažné akutní exacerbace hepatitidy. Z tohoto důvodu je doporučeno:

- testování na HBV před zahájením profylaxe tímto přípravkem.
- vakcinace HBV-negativních osob.
- Osoby nakažené HBV, které přeruší PrEP tímto přípravkem, mají být pečlivě klinicky i laboratorně monitorovány po dobu několika měsíců po ukončení léčby.

Užívání přípravků s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil k PrEP v těhotenství a během kojení

Pro posouzení vhodnosti profylaxe u těhotných žen, nebo žen, které chtějí otěhotnět, je zapotřebí individuální zvážení poměru přínosů a rizik. Předepisujícím lékařům je doporučeno, aby těhotné ženy užívající přípravek s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k profylaxi zařadili s jejich souhlasem do Antiretrovirového registru těhotenství na www.apregistry.com. Tento registr má za cíl detekovat jakékoliv významné teratogenní účinky spojené s antiretrovirovou léčbou.

Ženy užívající přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil v indikaci PrEP byly měly být proškoleny, že za žádných okolností nesmí kojit své dítě. Tenofovir-disoproxil a emtricitabin se vylučují do lidského mateřského mléka a informace o jejich účincích na novorozence/děti jsou nedostatečné.

Současné podávání

Emtricitabine/tenofovir-disoproxil nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, které obsahují emtricitabin, tenofovir-disoproxil, tenofovir-alafenamid nebo jiná cytidinová analoga jako je lamivudin. Nepodávejte současně s adefovir-dipivoxilem.

Při užívání nukleosidových analogů byly zaznamenány případy laktátové acidózy a závažné hepatomegalie se steatózou, včetně fatálních nežádoucích účinků.

Více informací o každém přípravku s indikací PrEP naleznete v příslušném Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Aktuálně platná SmPC a kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících tenofovir-disoproxil lze nalézt na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v databázi léků <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Sekce kontakty se zobrazí po zadání a následném kliknutí na název příslušného léčivého přípravku.

Hlášení nežádoucích účinků

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 naleznete 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.