

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Tento materiál obsahuje důležité informace o bezpečnosti užívání přípravku s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil a doporučení k minimalizaci rizik.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje průběžné sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Jakékoli podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Odbor farmakovigilance

Šrobárova 48

100 41 Praha

e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

telefon - sekretariát Odbor farmakovigilance: 272 185 322, 272 185 274

INFORMACE PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE

Důležité bezpečnostní informace pro lékaře, kteří předepisují kombinaci emtricitabin/tenofovir-disoproxil v rámci preexpoziciční profylaxe HIV-1 (PrEP).

Některé přípravky s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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 pohlavní styk 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 HIV-séroaktivní.

Důležité informace o bezpečném užívání přípravků s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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-disoproxil, byl zjištěn vznik rezistentních mutací HIV-1.
- 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) <60 ml/min. Dospělým jedincům s CrCl <80 ml/min předepisujte přípravky k PrEP pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje možné riziko.
- U všech jedinců užívajících přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil k PrEP má být pravidelně sledována funkce ledvin.

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

- Užívání přípravků s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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 *Karta pacienta*, 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 ($\text{CrCl} < 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) 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.
- 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.
 - Pobyť 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 nedagnostikovanou 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 nedagnostikovanou infekcí HIV-1, hrozí nebezpečí vzniku rezistentní mutace viru HIV-1. Emtricitabin/tenofovir-disoproxil samotný také nemůže nahradit kompletní léčebný režim u infekce 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.

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil pro indikaci PrEP by se měl používat pouze jako součást celkové strategie prevence infekce HIV-1 včetně použití dalších opatření pro prevenci infekce HIV-1, jako jsou praktiky bezpečnějšího sexu, protože emtricitabin/tenofovir-disoproxil není vždy účinný v prevenci infekce HIV-1. Doba do nástupu ochrany po zahájení léčby přípravkem obsahujícím emtricitabin/tenofovir-disoproxil není známa.

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 jako je syfilis a kapavka.

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.

- 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 nutnosti užití denní dávky přípravku do svého mobilního telefonu nebo jiného zařízení.

Všichni neinfikovaní jedinci s vysokým rizikem, kteří užívají přípravek obsahující emtricitabin/tenofovir disoproxil pro indikaci PrEP, by měli před zahájením léčby obdržet edukační brožuru PrEP (*Důležité informace o přípravcích s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilů předepsaných lékařem ke snížení rizika nákazy virem lidské imunodeficiency (HIV)*) a kartu s připomenutím PrEP (*Karta pacienta*) v rámci předpisu přípravku dané osobě.

Renální toxicita spojená s užíváním.

Při užívání přípravků s obsahem emtricitabin/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 až 6 měsíců. U osob s rizikem poruchy funkce ledvin je nutné častější sledování.
- Vyhněte se podávání tohoto přípravku současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků. Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, je nutný monitoring funkce ledvin v týdenních intervalech.
- U pacientů infikovaných HIV-1 užívajících emtricitabin/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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat funkci ledvin.

Dospělí užívající přípravek s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem v indikaci 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 podávání léčby, 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 přerušování profylaxe tímto přípravkem.

- Přerušování užívání zvažte také v případě progresivního zhoršování funkce ledvin bez známé příčiny.

Dospívající uživatelé přípravku s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP:

- Přípravek s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu se nemá užívat u dospívajících s poruchou funkce ledvin (tj. CrCl <90 mL/min/1,73m²).
- 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 zvaženo 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 zvažovat přerušování užívání přípravku.
- Přerušování užívání přípravku se má také zvažovat v případě progresivního zhoršení funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Účinky na kosti

Dospělí uživatelé přípravku s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP:

U neinfikovaných osob užívajících přípravek s obsahem tenofovir-disoproxilu byl pozorován malý pokles kostní denzity (BMD).

- Při podezření na poruchu kostního metabolismu, má být zajištěna konzultace se specialistou v oboru.

Dospívající uživatelé přípravku s emtricitabin/tenofovir-disoproxilem k PrEP:

Účinky emtricitabin/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 zvaženo 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)

Osobám nakaženým HBV hrozí po vysazení přípravku s obsahem emtricitabin/tenofovir-disoproxilu riziko závažné akutní exacerbace hepatitidy. Z tohoto důvodu je doporučeno:

- testování na HBV před zahájením profylaxe tímto přípravkem a dále v pravidelných intervalech během léčby.
- vakcinace HBV-negativních osob.
- Osoby nakažené HBV, které přerušují 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-disoproxiem 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 by měly být proškoleny, že za žádných okolností nesmí kojit své dítě. Bylo prokázáno, že se emtricitabin a tenofovir disoproxil vylučují do lidského mateřského mléka a informace o jejich účincích na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se emtricitabin/tenofovir-disoproxil během kojení nemá podávat.

Jako obecné pravidlo se doporučuje, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily své děti, aby nedošlo k přenosu HIV na kojence. **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 emtricitabin/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.