



VODIČ ZA LEKARE

VAŽNE INFORMACIJE ZA LEKARE O BEZBEDNOSTI PRIMENE LEKA TRUVADA® (tenofovir/emtricitabin) za indicaciju preekspozicione profilakse (PrEP)

Lek Truvada® je, u kombinaciji sa sprovođenjem mera bezbednijeg polnog odnosa, indikovano za preekspozicionu profilaksu kako bi se smanjio rizik od prenosa infekcije virusom HIV-1 seksualnim putem kod odraslih osoba i adolescenata sa visokim rizikom. Indikacija se zasniva na kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod muškaraca koji imaju seksualne odnose sa drugim muškarcima (MSM) kod kojih postoji visoki rizik od infekcije virusom HIV-1, kao i kod žena i muškaraca u heteroseksualnim parovima koji su u mešovitom statusu (jedan je HIV pozitivan, a drugi nije).

Osnovne informacije o bezbednosti koje se odnose na upotrebu leka Truvada® za PrEP:

- Lek Truvada® treba koristiti za smanjenje rizika od dobijanja infekcije virusom HIV-1 samo kod osoba kod kojih je pre početka uzimanja leka Truvada® za PrEP i čestim ponovljenim testiranjem (**odnosno najmanje na svaka tri meseca**) tokom uzimanja leka Truvada® za PrEP, **potvrđeno da su HIV-negativni**, pomoću kombinovanog testa antigen/antitelo.
- Kod osoba sa neotkrivenom infekcijom virusom HIV-1 koje su uzimale samo lek Truvada®, pojavile su se mutacije rezistentne na lekove protiv virusa HIV-1.
- Lek Truvada® treba primenjivati samo kao deo sveobuhvatne strategije prevencije jer Truvada® nije uvek efikasna u sprečavanju prenošenja HIV-1 infekcije.
- Nemojte počinjati (niti ponovo uvoditi) terapiju lekom Truvada® za PrEP ako postoje znaci ili simptomi akutne infekcije virusom HIV-1, osim ako su testovi na infekciju negativni.
- Savetujte osobe koje nisu zaražene virusom HIV-1 da se strogo pridržavaju preporučene šeme doziranja leka.
- Nemojte propisivati lek Truvada® neinficiranim odraslim osobama sa procenjenim klirensom kreatinina (CrCl) manjim od 60 mL/min, a kod odraslih osoba čiji je CrCl < 80 mL/min koristite ga samo ako procenite da su potencijalne koristi veće od potencijalnih rizika.
- Bubrežnu funkciju treba redovno pratiti kod svih pacijenata koji uzimaju lek Truvada® za PrEP.

Važne dodatne informacije za upotrebu leka Truvada® za PrEP kod adolescenata:

- Upotrebu leka Truvada® za PrEP kod adolescenata treba pažljivo preispitati, od slučaja do slučaja, uključujući sposobnosti osobe, koliko je potencijalni pacijent u stanju da razume potrebu za urednim uzimanja leka Truvada® za PrEP kako bi isti bio efikasan, i koliki su rizici od drugih polno prenosivih infekcija;

- Pokazalo se da je adherencija/komplijansa (uredno uzimanje leka) lošija kod adolescenata i mlađih odraslih osoba nego kod starijih odraslih, a nema podataka o upotrebi PrEP kod adolescentkinja. Kao deo edukativnog materijala za lek Truvada, izrađena je *Kartica-podsetnik za pacijenta* koja podstiče redovno uzimanja terapije i kod odraslih i kod adolescenata (videti u nastavku).
- Pri svakom dolasku, pacijenta treba ponovo proceniti da se utvrdi da li je i dalje u riziku od dobijanja HIV-1 infekcije;
- Primena leka Truvada® se ne preporučuje kod osoba mlađih od 18 godina sa oštećenom funkcijom bubrega

Faktori koji pomažu da se prepoznaju osobe sa visokim rizikom od dobijanja HIV-1 infekcije

- Osoba ima partnera/partnere za koje se zna da su inficirani virusom HIV-1 koji ne primaju antiretrovirusnu terapiju
- Osoba ima polne odnose na području ili unutar društvene grupe sa visokom prevalencijom HIV-a i ima bar još jedan od sledećih faktora rizika:
 - kondom koristi retko ili nikada
 - ima dijagnozu polno prenosive infekcije (PPI)
 - osoba razmenjuje seksualni odnos za robu (kao što je novac, hrana, mesto za stanovanje ili droga)
 - zloupotrebljava droge ili je zavisna od alkohola
 - nalazi se u zatvoru
 - ima partnera/partnere nepoznatog HIV-1 statusa sa nekim od gore navedenih faktora rizika

Rizik od razvoja rezistencije na lekove protiv virusa HIV-1 kod osoba sa nedijagnostikovanom HIV-1 infekcijom

Lek Truvada® za indikaciju PrEP je kontraindikovano kod osoba sa nepoznatim ili potvrđenim HIV-1 pozitivnim statusom.

- Lek Truvada® smanjuje rizik od dobijanja HIV-1 infekcije samo kod osoba za koje je potvrđeno da su HIV-1 negativne. Sam lek Truvada® ne predstavlja kompletni terapijski režim za lečenje infekcije virusom HIV-1, već se mogu pojaviti HIV-1 rezistentni sojevi kod osoba sa nedijagnostikovanom infekcijom virusom HIV-1 koje uzimaju samo lek Truvada®
- **Pre nego što uvedete lek Truvada® za indikaciju PrEP:**
 - Utvrdite da li je pacijent HIV-1 negativan korišćenjem kombinovanog testa antigen/antitelo.
 - Ako su prisutni klinički simptomi koji odgovaraju akutnoj virusnoj infekciji, a sumnjate na nedavnu (manje od mesec dana) izloženost, odložite primenu PrEP za najmanje mesec dana i ponovo proverite HIV-1 status.
- **Tokom upotrebe leka Truvada® za indikaciju PrEP:**
 - Radite skrining na HIV-1 infekciju **u učestalim intervalima (odnosno najmanje jednom na svaka 3 meseca)** korišćenjem kombinovanog testa antigen/antitelo.
 - Ako se nakon potencijalnog izlaganja pojave simptomi akutne infekcije virusom HIV-1, treba obustaviti upotrebu leka Truvada® sve dok se ne potvrdi negativni status infekcije.

Koristite lek Truvada® za PrEP samo kao deo sveobuhvatne strategije prevencije

Lek Truvada® treba da se koristi za indikaciju PrEP samo kao deo sveobuhvatne strategije prevencije od infekcije virusom HIV-1, uključujući primenu i drugih preventivnih mera, kao što su bezbedniji polni odnosi korišćenjem zaštite, jer lek Truvada® nije uvek delotvoran u sprečavanju infekcije virusom HIV-1.

- Neinficirane osobe sa visokim rizikom od infekcije informišite o metodama bezbednijih polnih odnosa, kao i o sledećem:
 - o doslednoj i ispravnoj upotrebi kondoma;
 - potrebi poznavanja vlastitog HIV-1 statusa i HIV-1 statusa partnera;
 - redovnom testiranju i na druge polno prenosive infekcije koje mogu da olakšaju prenos virusa HIV-1 (npr. sifilis i gonoreja).

Važnost strogog pridržavanja preporučenog režima doziranja

Efikasnost leka Truvada® za indikaciju PrEP za smanjenje rizika od infekcije virusom HIV-1 je u uskoj korelaciji sa redovnim uzimanjem terapije (adherencom) što pokazuje izmerene vrednosti leka u krvi.

- Preporučena doza leka Truvada® kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina i starijih, telesne mase najmanje 35 kg: jedna tableta, jednom dnevno.
- Neinficirane osobe sa visokim rizikom koje uzimaju lek Truvada® za indikaciju PrEP treba redovno savetovati da se **strogo pridržavaju preporučenog režima doziranja** leka Truvada® kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1. Ovim osobama se preporučuje da unesu ovakav podsetnik na svoj mobilni telefon ili sličan uređaj koji može da ih podseti kada je vreme da uzmu lek Truvada®.
- Karticu podsetnik za pacijenta i Vodič za pacijente uručuje ordinirajući lekar specijalista infektivnih bolesti prilikom propisivanja leka Truvada®.

Bubrežna toksičnost povezana sa lekom Truvada®

Otkazivanje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišeni kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući i *Fanconi-jev sindrom*) zabeleženi su kod pacijenata koji su uzimali tenofovir, komponentu leka Truvada®

- Pre propisivanja leka Truvada® kod svih osoba treba odrediti vrednost klirensa kreatinina (CrCl).
- Kod osoba koja nemaju faktore rizika povezane sa bubrežima, parametre bubrežne funkcije (CrCl i nivo fosfata u serumu) treba određivati posle 2 do 4 nedelje upotrebe leka, posle 3 meseca upotrebe leka i potom na svakih 3 do 6 meseci. Kod osoba koje imaju faktore rizika povezane sa bubrežima potrebno je češće kontrolisanje funkcije bubrega.
- Treba izbegavati primenu leka Truvada® istovremeno sa drugim nefrotoksičnim lekovima ili neposredno nakon njih. Ako se ne može izbeći istovremena primena leka Truvada® i nefrotoksičnih lekova, funkciju bubrega treba kontrolisati jednom nedeljno.
- Zabeleženi su i slučajevi akutne bubrežne insuficijencije posle uvođenja visokih doza ili više različitih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod pacijenata sa prisutnim faktorima rizika od disfunkcije bubrega inficiranih virusom HIV-1 koji su primali tenofoviridizoproksil-fumarat (TDF). Ako se Truvada® primenjuje istovremeno sa NSAIL, potrebno je kontrolisati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Odrasle osobe koje uzimaju lek Truvada® za indikaciju PrEP

- **Nemojte propisivati lek Truvada® za indikaciju PrEP odraslim osobama čija je procenjena vrednost CrCl niža od 60 mL/min.**
- Lek Truvada® se sme upotrebljavati kod osoba koja imaju CrCl < 80mL/min samo ako se smatra da je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika.
- Ako je kod bilo koje osobe koja uzima lek Truvada® za indikaciju PrEP vrednost fosfata u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili je CrCl smanjen na vrednost < 60 mL/min, bubrežnu funkciju treba ponovo proveriti unutar nedelju dana, uključujući merenje koncentracije glukoze i kalijuma u krvi, kao i koncentracije glukoze u urinu.
- Treba razmotriti prekid terapije lekom Truvada® kod osoba kod kojih je došlo do smanjenja CrCl na vrednost < 60 mL/min ili fosfati u serumu padnu na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L).
- Prekid terapije lekom Truvada® treba razmotriti i u slučajevima progresivnog slabljenja bubrežne funkcije kada se ne mogu identifikovati drugi uzroci.

Adolescenti koji uzimaju lek Truvada® za indikaciju PrEP

- **Primena leka Truvada® se ne preporučuje kod osoba mlađih od 18 godina sa oštećenom funkcijom bubrega.** Nema podataka o dugoročnom dejstvu leka Truvada® na bubrege, kada se koristi za indikaciju PrEP kod neinficiranih adolescenata. Štaviše, ne može se sa sigurnošću utvrditi da li je bubrežna toksičnost izazvana lekom Truvada® za PrEP reverzibilna kada se ovaj lek obustavi.
- Ponovo proceniti pacijenta pri svakoj poseti da se potvrdi da li je i dalje u visokom riziku od HIV-1 infekcije. Rizik od HIV-1 infekcije treba proceniti u odnosu na potencijalno štetno dejstvo na bubrege pri dugotrajnoj upotrebi leka Truvada®.
- Ako je vrednost fosfata u serumu < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) bubrežnu funkciju treba proveriti ponovo unutar nedelju dana, uključujući i merenje koncentracije glukoze i kalijuma u krvi, kao i koncentracije glukoze u urinu.
- Ako se posumnja na poremećaj funkcije bubrega ili se poremećaj potvrdi, u konsultaciji sa nefrologom treba odlučiti da li da se prekine ova terapija.
- Prekid terapije lekom Truvada® treba razmotriti i u slučajevima progresivnog slabljenja bubrežne funkcije kada se ne mogu identifikovati drugi uzroci.

Efekti na kosti

Odrasle osobe koji uzimaju lek Truvada® za indikaciju PrEP

- Kod neinficiranih osoba koje uzimaju lek Truvada® primećena su manja smanjenja mineralne gustine kostiju (*bone mineral density* - BMD).
 - Ukoliko se posumnja na abnormalnosti kostiju, potrebno je obaviti odgovarajuće konsultacije.

Adolescenti koji uzimaju lek Truvada® za indikaciju PrEP

- TDF može da izazove smanjenje BMD. Efekat TDF-om izazvane promene u BMD i uticaj na dugoročno zdravlje kostiju i buduće rizike od preloma, za sada nije poznat. Pri svakoj poseti potrebno je pacijenta ponovo proceniti da se utvrdi da li je i dalje u visokom riziku od HIV-1 infekcije. Rizik od HIV-1 infekcije treba proceniti u odnosu na potencijalno štetno dejstvo na kosti pri dugotrajnoj upotrebi leka Truvada®.
 - Ukoliko se kod adolescenta otkriju abnormalnosti kostiju ili se na njih posumnja, potrebno je obaviti konsultacije sa endokrinologom i/ili nefrologom.

Infekcija HBV-om

Postoji rizik od teške akutne egzacerbacije hepatitisa kada osobe sa hepatitis B infekcijom prestanu da uzimaju lek Truvada®. Zbog toga se preporučuje sledeće:

- pre započinjanja terapije lekom Truvada® sve osobe se moraju testirati na prisustvo infekcije HBV
- osobama koje nisu inficirane HBV-om treba predložiti vakcinaciju
- osobe inficirane HBV-om koje prestanu da uzimaju lek Truvada® treba pažljivo klinički i laboratorijski kontrolisati najmanje nekoliko meseci nakon prekida lečenja.

Upotreba leka Truvada® za indikaciju PrEP tokom trudnoće

Potrebno je proceniti odnos između koristi i rizika za žene koje su možda trudne ili bi želele da zatrudne. Lekare koji propisuju ovaj lek treba podstaći da žene koje su izložene leku Truvada® za PrEP tokom trudnoće upišu u *Registar antiretrovirusne terapije tokom trudnoće* na sajtu www.apregistry.com. Ovaj registar ima za cilj da otkrije sva veća teratogena dejstva koja su povezana sa antiretrovirusnim agensima kojima se izlažu trudnice.

Prijavljanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Truvada®:

MEDICOPHARMACIA DOO
Partizanske Avijacije 4, 11070 Novi Beograd
Telefon: (011) 655 39 40
E-mail: info-bg@medicoph.com

Dodatni primerci edukativnog materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala (što uključuje ovaj Vodič za lekare, Kontrolnu listu za lekare, Vodič za pacijente, Karticu-podsetnik za pacijente) možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Truvada®: MEDICOPHARMACIA DOO, Partizanske Avijacije 4, 11070 Novi Beograd, telefon: (011) 655 39 40, e-mail: info-bg@medicoph.com

Truvada® edukativni materijal dostupan je u elektronskoj formi na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), u okviru naslova Upravljanje rizicima: <https://www.alims.gov.rs/farmakovigilanca/bezbedonosne-informacije/>.