

# VODIČ ZA LEKARE

## Važne informacije za lekare o bezbednosti primene leka Gilestra Duo za indikaciju preekspozicione profilakse (PrEP)

Lek Gilestra Duo (tenofovir, emtricitabin) 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.

Ovaj vodič predstavlja edukativni materijal koji se izrađuje u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika i koji je obavezan uslov za stavljanje u promet lekova koji sadrže kombinaciju tenofovir/emtricitabina.

## Osnovne informacije o bezbednosti koje se odnose na upotrebu leka Gilestra Duo za PrEP

- Lek Gilestra Duo treba koristiti za smanjenje rizika od dobijanja infekcije virusom HIV-1 samo kod osoba kod kojih je pre početka uzimanja leka Gilestra Duo za PrEP i čestim ponovljenim testiranjem (**odnosno najmanje na svaka tri meseca**) tokom uzimanja leka Gilestra Duo 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 Gilestra Duo pojavile su se mutacije rezistentne na lekove protiv virusa HIV-1.
- Lek Gilestra Duo treba primenjivati samo kao deo sveobuhvatne strategije prevencije jer lek Gilestra Duo nije uvek efikasan u sprečavanju prenošenja HIV-1 infekcije.
- Nemojte počinjati (ili ponovno uvoditi) terapiju lekom Gilestra Duo za preekspozicionu profilaksu 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 Gilestra Duo 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 Gilestra Duo za PrEP.

## Važne dodatne informacije za upotrebu leka Gilestra Duo za PrEP kod adolescenata:

- Upotrebu leka Gilestra Duo 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 uzimanjem leka Gilestra Duo za PrEP kako bi isti bio efikasan, i koliki su rizici od drugih polno prenosivih infekcija;
- Pokazalo se da je adhezencija/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 Gilestra Duo, izrađena je *Kartica-podsetnik za pacijenta* koja podstiče redovno uzimanje terapije i kod odraslih i kod adolescenata.
- Pri svakoj poseti treba ponovno proceniti postoji li kod pacijenta i dalje visok rizik od infekcije virusom HIV-1. Rizik od infekcije virusom HIV-1 treba uporediti sa mogućim dejstvom leka Gilestra Duo na bubrege i koristi kod dugotrajne upotrebe.
- Lek Gilestra Duo ne smeju uzimati adolescenti sa oštećenjem bubrežne funkcije (tj. CrCl <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## 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 unutar društvene grupe ili na području s 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 (npr. novac, hranu, sklonište ili drogu)
  - 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 Gilestra Duo za indikaciju PrEP je kontraindikovano kod osoba sa nepoznatim ili potvrđenim HIV-1 pozitivnim statusom.

- Lek Gilestra Duo smanjuje rizik od dobijanja HIV-1 infekcije samo kod osoba za koje je potvrđeno da su HIV-1 negativne. Sam lek Gilestra Duo 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 Gilestra Duo.
- **Pre nego što uvedete lek Gilestra Duo za indikaciju PrEP:**
  - Kombinovanim testom antigen/antitelo utvrdite da li je pacijent HIV-1 negativan.
  - Ako su prisutni klinički simptomi koji odgovaraju akutnoj virusnoj infekciji, a sumnjate na nedavnu (<1 mesec dana) izloženost, odložite početak primene leka Gilestra Duo za indikaciju PrEP najmanje 1 mesec i ponovo proverite HIV-1 status.
- **Tokom upotrebe leka Gilestra Duo 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 Gilestra Duo dok se ne potvrdi negativni status infekcije.

## Koristite lek Gilestra Duo za PrEP samo kao deo sveobuhvatne strategije prevencije

Lek Gilestra Duo 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 Gilestra Duo 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:**
  - 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 Gilestra Duo za indikaciju PrEP za smanjenje rizika od infekcije virusom HIV-1 je u uskoj korelaciji sa redovnim uzimanjem terapije (adherencijom) što pokazuju izmerene vrednosti leka u krvi.

- Preporučena doza leka Gilestra Duo za odrasle osobe i adolescente je jedna tableta dnevno.
  - Neinficirane osobe sa visokim rizikom koje uzimaju lek Gilestra Duo za indikaciju PrEP treba redovno savetovati da se **strogo pridržavaju preporučenog režima doziranja** leka Gilestra Duo 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 Gilestra Duo.
  - Karticu podsetnik za pacijenta i Vodič za pacijente uručuje ordinirajući lekar specijalista infektivnih bolesti prilikom propisivanja leka Gilestra Duo.

## Bubrežna toksičnost povezana sa lekom Gilestra Duo

Otkazivanje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišeni kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući i *Fanconi*-jev sindrom) zabeleženi su kod pacijenata koji su uzimali tenofoviridizoproksil, komponentu leka Gilestra Duo.

- Pre propisivanja leka Gilestra Duo kod svih osoba treba odrediti vrednost klirensa kreatinina (CrCl).
- Kod osoba koje 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 upotrebu leka Gilestra Duo istovremeno sa drugim nefrotoksičnim lekovima ili neposredno nakon njih. Ako se ne može izbeći istovremena primena leka Gilestra Duo 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. Ako se lek Gilestra Duo primjenjuje istovremeno s NSAIL, potrebno je kontrolisati funkciju bubrega na odgovarajući način.

## Odrasle osobe koje uzimaju lek Gilestra Duo za indikaciju PrEP

- Nemojte propisivati lek Gilestra Duo za indikaciju PrEP odraslim osobama čija je procenjena vrednost CrCl niža od 60 mL/min.
- Lek Gilestra Duo se sme upotrebljavati kod osoba koje 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 Gilestra Duo 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 Gilestra Duo kod osoba kod kojih je došlo do smanjenja CrCl na vrednost <60 mL/min ili je vrednost serumskog fosfata smanjena na <1,0 mg/dL (0,32 mmol/L).
- Prekid terapije lekom Gilestra Duo treba razmotriti i u slučajevima progresivnog slabljenja bubrežne funkcije kada se ne mogu identifikovati drugi uzroci.

## Adolescenti koji uzimaju lek Gilestra Duo za indikaciju PrEP

- Ne preporučuje se upotreba leka Gilestra Duo kod adolescenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (tj. CrCl <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Nema podataka o dugoročnom dejstvu leka Gilestra Duo 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 Gilestra Duo 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 infekcije virusom HIV-1 treba proceniti u odnosu na potencijalno štetno dejstvo na bubrege pri dugotrajnoj upotrebi leka Gilestra Duo.

- 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 Gilestra Duo treba razmotriti i u slučajevima progresivnog pogoršanja bubrežne funkcije kada se ne mogu identifikovati drugi uzroci.

## Efekti na kosti

### **Odrasle osobe koje uzimaju lek Gilestra Duo za indikaciju PrEP:**

Kod neinficiranih osoba koje uzimaju lek Gilestra Duo primećena su mala smanjenja mineralne gustine kostiju. Ukoliko se posumnja na abnormalnosti kostiju kod nezaraženih odraslih osoba koje uzimaju lek Gilestra Duo za PrEP, potrebno je obaviti odgovarajuće konsultacije.

### **Adolescenti koji uzimaju lek Gilestra Duo za indikaciju PrEP:**

Tenofovir može uzrokovati smanjenje mineralne gustine kostiju. Efekat tenofovirom izazvane promene u mineralnoj gustini kostiju i uticaj na dugoročno zdravlje kostiju i buduće rizike od preloma, za sada nije poznat. Pri svakoj poseti potrebno je pacijenta ponovno proceniti da se utvrdi da li je i dalje u visokom riziku od HIV-1 infekcije. Rizik od infekcije virusom HIV-1 treba proceniti u odnosu na potencijalno štetno dejstvo na kosti pri dugotrajnoj upotrebi leka Gilestra Duo. 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 zaražene hepatitisom B prestanu uzimati lek Gilestra Duo. Zbog toga se preporučuje sledeće:

- pre započinjanja terapije lekom Gilestra Duo 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 Gilestra Duo treba pažljivo klinički i laboratorijski kontrolisati najmanje nekoliko meseci nakon prekida lečenja.

## Upotreba leka Gilestra Duo za indikaciju PrEP kod trudnica

Potrebno je proceniti odnos između koristi i rizika za žene koje su možda trudne ili bi želele da zatrudne.

## Prijavljivanje 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](http://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](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- popunjavanjem ONLINE aplikacije dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Gilestra Duo:

Actavis d.o.o. Beograd,  
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd  
Telefon: (011) 209 93 00  
E-mail: [pharmacovigilanca-RS@actavis.com](mailto:pharmacovigilanca-RS@actavis.com)

### **Dodatni primerci materijala**

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Gilestra Duo:

Actavis d.o.o. Beograd,  
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd  
Telefon: (011) 209 93 00

Gilestra Duo edukativni materijal dostupan je u elektronskoj formi na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), u okviru podnaslova Upravljanje rizicima:

<https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbednosne-informacije>