VODIČ ZA LEKARE

Važne informacije za lekare o bezbednosti primene leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka u indikaciji preekspozicione profilakse (PrEP)

Lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka (emtricitabin/tenofovirdizoproksil-sukcinat) je, u kombinaciji sa primenom mera bezbednijeg polnog odnosa, indikovan za preekspozicionu profilaksu (PrEP) kako bi se smanjio rizik od prenosa infekcije virusom HIV-1 seksualnim putem kod odraslih osoba sa visokim rizikom.

Važne informacije koje je potrebno uzeti u obzir pri primeni leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za PrEP:

- Lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka treba upotrebljavati za smanjenje rizika od infekcije virusom HIV-1 samo kod osoba kod kojih je pre početka uzimanja leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka kao preekspozicione profilakse i čestim ponovljenim testiranjem (odnosno najmanje na svaka 3 meseca) tokom uzimanja leka 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka pojavile su se mutacije rezistentne na lekove protiv virusa HIV-1.
- Nemojte počinjati (ili ponovo uvoditi) terapiju lekom Tenofovirdizopropil/emtricitabin Krka za preekspozicionu profilaksu ako postoje znakovi 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka.
- Lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka nemojte propisivati neinficiranim odraslim osobama sa procenjenim klirensom kreatinina (CrCl) nižim od 60 mL/min, a u odraslih osoba sa CrCL< 80 mL/min koristitite ga samo ako procenite da potencijalne koristi nadmašuju potencijalne rizike.
- **Tokom uzimanja leka** Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za PreP treba redovno pratiti bubrežnu funkciju kod svih pacijenata.

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

- osoba ima partnera/partnere za koje se zna da su inficirani virusom HIV-1, i koji ne primaju antiretrovirusnu terapiju ili
- osoba ima polne odnose unutar društvene grupe ili na području sa visokom prevalencijom i ima bar još jedan od sledećih faktora rizika
    - kondom koristi retko ili nikada
    - ima dijagnozu polno prenosive infekcije
    - 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP je kontraindikovan kod osoba sa nepoznatim ili potvrđenim HIV-1 pozitivnim statusom.

- Lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka smanjuje rizik od dobijanja HIV-1 infekcije samo kod osoba za koje je potvrđeno da su HIV-1 negativne. Sam lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka.
- **Pre nego što uvedete lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za

indikaciju PrEP najmanje 1 mesec i ponovo proverite HIV-1 status.

- **Tokom upotrebe leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP:**
    - Radite skrining na HIV-1 infekciju **u učestalim intervalima (odnosno najmanje 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka dok se ne potvrdi negativni status infekcije.

Koristite lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za PrEP samo kao deo sveobuhvatne strategije prevencije

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

- **Neinficirane osobe s visokim rizikom od infekcije informišite o metodama bezbednijih polnih odnosa, kao i o sledećem:**
    - doslednoj i ispravnoj upotrebi kondoma
    - potrebi poznavanja sopstvenog HIV-1 statusa i HIV-1 statusa pratnera
    - 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP kao preekspozicione profilakse za smanjenje rizika od infekcije virusom HIV-1 je u uskoj korelaciji sa redovnim uzimanjem terapije (adherencom) što pokazuju izmerene vrednosti leka u krvi.

- Preporučena doza leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za odrasle je jedna tableta dnevno.

Neinficirane osobe sa visokim rizikom koje uzimaju lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP treba redovno savetovati da se strogo pridržavaju preporučenog režima doziranja leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1.
Ovim osobama se preporučuje da unesu ovakav podsetnik u svoj mobilni telefon ili sličan uređaj koji može da ih podseća kada je vreme da uzmu lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka.

- Svim nezaraženim osobama sa visokim rizikom koje uzimaju lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za PreP treba dati Vodič za osobe pod rizikom pre započinjanja terapije i Karticu-podsetnik za osobe pod rizikom pri svakoj novoj primeni leka.

Bubrežna toksičnost povezana sa lekom Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka

Otkazivanje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišeni kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući i *Fanconi*-jev sindrom) zabeleženi su kod pacijenata koji su uzimali tenofovirdizoproksil, komponentu leka Tenofovirdizoproksil/ Emtricitabin Krka.

- Pre propisivanja leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka kod svih osoba treba odrediti vrednost klirensa kreatinina (CrCl).
- Kod osoba koje nemaju faktore rizika povezane sa bubrezima, parametre bubrežne funkcije (CrCl i nivo fosfata u serumu) treba određivati nakon dve do četiri nedelje lečenja, nakon tri meseca lečenja, a nakon toga svakih tri do šest meseci. Kod osoba koje imaju faktore rizika od oštećenja bubrežne funkcije potrebno je češće kontrolisanje funkcije bubrega.
- Treba izbegavati upotrebu leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka istovremeno sa drugim nefrotoksičnim lekovima ili neposredno nakon njih. Ako se istovremena primena leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka i drugih nefrotoksičnih lekova ne može izbeći, potrebno je svake nedelje kontrolisati bubrežnu funkciju.
- Zabeleženi su i slučajevi akutne bubrežne insuficijencije, od kojih su neki zahtevali hospitalizaciju i izmenu bubrežne terapije, kod pacijenata sa faktorima rizika za poremećenu

funkciju bubrega inficiranih virusom HIV-1 koji su lečeni lekom Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka nakon uvođenja visokih doza ili više različitih nesteroidnih antiinflamantornih lekova (NSAIL). Ako se lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka primenjuje istovremeno sa NSAIL, potrebno je kontrolisati funkciju bubrega na odgovarajući način.

Odrasle osobe koje uzimaju lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP

- Nemojte propisivati lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP odraslim osobama čija je procenjena vrednost CrCl niža od 60mL/min.
- Ako je kod bilo koje osobe koja uzima lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka 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 vrednosti glukoze i kalijuma u krvi, kao i koncentracije glukoze u urinu.
- Kod osoba kod kojih je došlo do smanjenja CrCl na vrednost < 60 mL/min ili ako je vrednost serumskog fosfata smanjena na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/L) treba razmotriti prekid terapije lekom Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka.
- Prekid terapije lekom Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka treba razmotriti i u slučajevima progresivnog pogoršanja bubrežne funkcije kada se ne mogu identifikovati drugi uzroci.

Efekti na kosti

Odrasle osobe koje uzimaju lek **Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP**

Kod neinficiranih osoba koje primaju lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka zapaženo je malo smanjenje mineralne gustine kostiju.

- Ukoliko se posumnja na abnormalnosti na kostima potrebno je obaviti odgovarajuće konsultacije.

Infekcija HBV-om

Postoji rizik od teške akutne egzacerbacije hepatitisa kada osobe zaražene hepatitisom B prestanu uzimati lek

Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka. Zbog toga se preporučuje sledeće:

- pre započinjanja terapije lekom Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka 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 Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka treba pažljivo klinički i laboratorijski kontrolisati najmanje nekoliko meseci nakon prekida lečenja.

Upotreba leka Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka za indikaciju PrEP kod trudnica

Kod žena koje su trudne ili bi mogle zatrudneti treba proceniti odnos koristi i rizika.

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 ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs
- Popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:

o poštom na adresu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija

o telefaksom na (011) 3951 130 ili

o elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka, kao i sumnju u potencijalni defekt kvaliteta leka, možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek:

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD
Jurija Gagarina 26/v/II 11070 Novi Beograd
Telefon/fax +381 11 22 88 723
Telefon +381 11 22 88 722
e-mail: Pharmacovigilance.RS@krka.biz

Dodatni primerci materijala
U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka:

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD
Jurija Gagarina 26/v/II 11070 Novi Beograd
Telefon/fax +381 11 22 88 723
Telefon +381 11 22 88 722

Edukativni materijal za lek Tenofovirdizoproksil/emtricitabin Krka 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