

## **Annex 11 – Mock-up navrhovaných dodatočných opatrení na minimalizáciu rizika**

### *HIV-1 liečba*

HIV-1 edukačná brožúra o obličkách

### *PrEP*

PrEP edukačná brožúra pre predpisujúcich lekárov s názvom „Dôležité bezpečnostné informácie pre predpisujúcich lekárov o Emtricitabine/Tenofovir disoproxile Krka na indikáciu preexpozičná profylaxia (PrEP)“

PrEP edukačná brožúra pre rizikových jedincov s názvom „Dôležité informácie o Emtricitabine/Tenofovir disoproxile Krka na zníženie rizika získania infekcie ľudského vírusu nedostatočnej imunity (HIV)“

PrEP kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov

PrEP pripomienková karta

# Liečba obličiek a odporúčania na úpravu dávkovania pre lekárov s dospelými pacientmi užívajúcimi tenofovir-dizoproxil

**Preskripčné informácie pre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmom obalené tablety.**

**Forma:** Filmom obalená tableta. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxiolu (čo zodpovedá 300,7 mg tenofovir-dizoproxilusukcinátu, alebo 136 mg tenofoviru).

**Indikácie:** Liečba infekcie HIV-1; pri kombinovanej antiretroviruovej terapii dospelých, infikovaných HIV 1. **Preexpozícia profylaxia (PrEP):** v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami indikovaný na preexpozíciu profylaxiu na zníženie rizika pohlavne získanej infekcie HIV-1 u dospelých s vysokým rizikom (pozri časti 4.4 a 5.1).

**Dávkovanie a spôsob podania:** Liečba alebo prevencia HIV u dospelých: Jedna tableta perorálne jedenkrát denne s jedlom. **Pediatrická populácia:** Bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz stanovené. Starší pacienti: Nie je potrebná úprava dávky. **Porucha funkcie obličiek pri liečbe HIV-1 infekcie:** Limitované údaje z klinických štúdií podporujú dávkovanie jedenkrát denne u pacientov s miernym poškodením funkcií obličiek (CrCl < 80 ml/min). Úpravy dávkovacieho intervalu sa odporúčajú u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl < 30,49 ml/min) – podľa SPC. Neodporúča sa pri ťažkom poškodení funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) alebo u hemodialyzovaných pacientov. **Porucha funkcie obličiek pri PrEP:** Limitované údaje z klinických štúdií podporujú dávkovanie jedenkrát denne u pacientov nefikovaných HIV-1 s CrCl < 60-80 ml/min. Neodporúča sa na použitie u pacientov nefikovaných HIV-1 s CrCl < 60 ml/min. **Poškodenie funkcie pečene:** Nevyžaduje sa úprava dávkovania.

**Kontraindikácie:** Predčlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Použitie na preexpozíciu profylaxiu u jedincov s neznámym alebo pozitívnym stavom HIV 1.

**Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Prosím, pozrite si SPC pre ďalšie informácie. Musia sa prijať vhodné opatrenia na prevenciu rizika prenosu HIV a ostatných sexuálnych kontaktov alebo kontaminácie krvi. U pacientov užívajúcich Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka alebo inú antiretroviruovú liečbu sa môžu vyvinúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie a preto pacienti majú byť klinicky pozorovaní lekárom so skúsenosťami s pacientmi s ochoreniami týkajúcimi sa HIV. **celková stratégia prevencie infekcie HIV-1:** Emtricitabine/tenofovir-dizoproxil nie je vždy účinný pri prevencii získania HIV-1. Čas nástupu ochrany po začatí užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka nie je známy. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má užívať na preexpozíciu profylaxiu len ako súčasť celkovej stratégie prevencie infekcie HIV-1 vrátane používania ďalších preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. dôsledné a správne používanie kondómov, znalosť stavu HIV-1, pravidelné testovanie iných pohlavne prenosných infekcií). **Riziko rezistencie pri nezistenej infekcii HIV-1:** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má používať na zníženie rizika získania HIV-1 len u jedincov, u ktorých je potvrdené, že sú HIV negatívni. Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka na preexpozíciu profylaxiu sa má vykonať pravidelné testovanie na HIV-1 (napr. minimálne každé 3 mesiace) pomocou kombinovaného testu antigén-protiľátka. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samotný nepredstavuje kompletný režim liečby HIV-1 a u jedincov s nezistenou infekciou HIV-1, ktorí užívajú len emtricitabín/tenofovir disoproxil Krka, sa objavil HIV mutácie spojené s rezistenciou. Ak sú prítomné klinické príznaky zhodné s akútnou vírusovou infekciou a existuje podozrenie na nedávnú (<1 mesiac) expozíciu HIV-1, použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka sa má odložiť o minimálne jeden mesiac a pred začatím užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka na preexpozíciu profylaxiu sa má opätovne overiť stav HIV-1. **Význam adhérencie:** Jedinci nefikovaní HIV-1 majú byť poučení o potrebe striktného dodržiavania odporúčanej schémy podávania Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka. Účinnosť Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka v znižovaní rizika získania HIV-1 má vysokú koreláciu s adhérenciou, čo potvrdili merateľné hladiny liečiva v krvi. **Účinky na obličky:** Pri používaní tenofovir-dizoproxiolu v klinickej praxi sa hlásilo renálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšený kreatínin, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconioho syndrómu). Pred začatím liečby infekcie HIV-1 Emtricitabínom/Tenofovir disoproxilom Krka alebo pri použití na preexpozíciu profylaxiu sa u všetkých jedincov odporúča vypočítať klírens kreatinínu. U jedincov bez rizikových faktorov ochorenia obličiek sa odporúča sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch užívania, po troch mesiacoch užívania a následne po každých troch až šiestich mesiacoch. U jedincov s rizikom ochorenia obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie. **Pacienti infikovaní HIV-1:** Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého pacienta užívajúceho Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na < 50 ml/min, do jedného týždňa sa má opätovne prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči. U pacientov s klírensom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) sa má zvážiť prerušenie liečby Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka. Prerušenie liečby Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina. **Na PrEP:** Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého jedincu užívajúceho Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na preexpozíciu profylaxiu na < 60 ml/min, do jedného týždňa sa má prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči. U jedincov s klírensom kreatinínu zníženým na < 60 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má zvážiť prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka. Prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina. **Účinky na kosti:** Počas liečby bolo pozorované zníženie miernejšej hustoty kostí chrčtice a zmeny v biomarkeroch kostí z pôvodnej hodnoty. Abnormality kostí (občas prispievajúce k zlomeninám) sa môžu spájať s proximálnou renálnou tubulopatiou. Pri podozrení na abnormality kostí sa má zistiť alternatívny režim liečby u pacientov s osteoporózou, ktorí majú vysoké riziko zlomenín. **HIV pacienti infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C:** U pacientov infikovaných HIV-1 s chronickou hepatitídou B alebo C liečebných antiretroviruovú terapiu existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií na pečeň. Vysadenie liečby Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka u pacientov infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy.

Ak je to vhodné, môže sa začať opätovná liečba hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poľtebná exacerbácia hepatitídy môže viesť k dekompenzácií pečene. Bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxiolu u pacientov s chronickou infekciou HBV však nebola špecificky stanovená. **Ochorenie pečene:** U pacientov s existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretroviruovej terapie (CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u týchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby. **Telesná hmotnosť a metabolické parametre:** Počas antiretroviruovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a

glukózy v krvi. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené. **Súbežné podávanie iných liekov:** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-afalenamid a inými cytidínovými analógmi, ako je lamivudín. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxiolu a didanosínu sa neodporúča. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxiolu a didanosínu má za následok 40-60 % zvýšenie systémovej expozície didanosínu. Zriedkavo sa hlásila pankreatitída a laktátová acidóza, niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxiolu a didanosínu v dávke 400 mg denne sa spájalo s významným poklesom počtu CD4 buniek. Znížené dávkovanie didanosínu 250 mg súbežne podávané s tenofovir-dizoproxilom sa spájalo s hláseniami vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách. U pacientov dostávajúcich tenofovir-dizoproxil v kombinácii s inhibítorom proteázy so zosilneným účinkom ritonavírom alebo kobicistátom sa hlásilo vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofovir-dizoproxiolu s ledipasvirom/sofosbuvírom zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofoviru, najmä pri použití spolu s režimom liečby HIV, ktorý obsahuje tenofovir-dizoproxil a látku na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavir alebo kobicistát). Bezpečnosť tenofovir-dizoproxiolu nebola pri súbežnom podávaní s ledipasvirom/sofosbuvírom a látkou na zlepšenie farmakokinetiky stanovená. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním, najmä u pacientov so zvýšeným rizikom dysfunkcie obličiek. Pacienti užívajúci ledipasvir/sofosbuvir súbežne s tenofovir-dizoproxilom a inhibítorom HIV proteázy so zosilneným účinkom majú byť sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií spojených s tenofovir-dizoproxilom. Používaniu Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Ak sa súbežnému použitiu Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, má sa týždenne sledovať renálna funkcia. U pacientov infikovaných HIV-1 liečených tenofovir-dizoproxilom a rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie sa po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásilo akútne renálne zlyhanie. Ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia. Keď bol tenofovir-dizoproxil kombinovaný s lamivudínom a abakavirom ako aj s lamivudínom a didanosínom v režime jedenkrát denne, bola u HIV-1 infikovaných pacientov hlásená vysoká miera virologického zlyhania a vyskytu rezistencie v skorých fázach liečby. Lamivudín a emtricitabín sú si štruktúrne veľmi podobné a existujú podobnosti vo farmakokinetickej a farmakodynamike týchto dvoch látok. Preto sa môžu pozorovať rovnaké problémy, ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka podáva s tretím nukleozidovým analógom. **Iné:** Mitochondriálna dysfunkcia. U pacientov s HIV 1 prechovávajúcim K65R mutáciou sa má vyhnúť užívaniu. Syndróm imunitnej reaktívácie. Osteonekróza. Oportúnne infekcie. Vyhnúť sa pri galaktózovej intolerancii, lapónskom deficite laktázy alebo glukózo galaktózo malabsorpcii. U jedincov starších pacientoch je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri podávaní Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka starším ľuďom postupovať opatrne.

**Interakcie:** Prosím, pozrite SPC pre viac informácií. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-afalenamid alebo iné cytidínové analógy, ako je lamivudín. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s adefovir dipivoxilom. Súbežné podávanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka a didanosínu sa neodporúča. Keďže sú emtricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekcii (napr. cidofovir) zvýšiť sérovú koncentráciu emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov. Treba sa vyhnúť použitiu Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov (aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomín, cidofovir alebo interleukín 2).

**Gravidita a laktácia:** Použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxiolu Krka sa má počas gravidity zvážiť. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa nesmie používať počas dojčenia.

**Nežiaduce účinky:** Veľmi časté (≥ 1/10): hypofosfatémia, závrat, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, vyrážka, zvýšená kreatinínová, asténa. Časté (≥ 1/100, < 1/10): neutropénia, alergická reakcia, hyperglykémia, hypertriglyceridémia, nespavosť, abnormalné sny, flatulencia, dyspepsia, bolesť brucha, zvýšená sérová lipáza, zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy, abdominálna distenzia, hyperbilirubínémia, zvýšená sérová aspartátaminotransferáza (AST) a/alebo zvýšená sérová alanínaminotransferáza (ALT), vezikulobulózne vyrážky, pustulárne vyrážky, makulopapulárne vyrážky, vyrážky, svrbenie, žihľavka, zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia), bolesť. Pri podaní emtricitabínu pediatrickým pacientom sa často vyskytovala anémia a veľmi často zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia). Menej časté (≥ 1/1000, < 1/100): anémia, hypokaliémia, pankreatitída, angioedém, rabdomyolýza, svalová slabosť, zvýšený kreatínin, proteinúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconioho syndrómu. Zriedkavé (≥ 1/10000, < 1/10000): laktátová acidóza, steatóza pečene, hepatitída, osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám), myopatia, renálne zlyhanie (akútne a chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy)3, nefrogénny diabet insipidus. Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo hmotnosťou expozície CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa. Počas antiretroviruovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže spôsobiť poškodenie obličiek. U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

**Predávkovanie:** Ak dôjde k predávkovaniu, jedinec sa musí sledovať na symptómy toxicity a v prípade potreby musí byť začatá štandardná podporná liečba. Emtricitabín a tenofovir sa môžu čiastočne odstrániť hemodialýzou.

**Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Žiadne špeciálne požiadavky na použitie a zaobchádzanie. Uchovávať pri teplote do 30°C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom. Flašu uchovávať dôkladne uzatvorenú.

**Druh obalu a obsah balenia:** 30 a 90 filmom obalených tabliet, v blisteroch, v škatuľke. Vonkajšia škatuľka obsahuje 1 flašu so 30 filmom obalenými tabletami a 90 (3 flaše po 30) filmom obalených tabliet.

**PREČÍTAJTE SI SÚHRNNA CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PRED PREDPISANÍM, NAJMÁ INFORMÁCIE TYKAJÚCE SA NEŽIADUCICH ÚČINKOV, UPOZORNENÍ A KONTRAINDIKÁCIÍ.**

**Dátum prípravy:** December 2016

**Schválené:** Január 2017

# Liečba obličiek a odporúčania na prispôsobenie dávky pre lekárov pacientov užívajúcich tenofovir-dizoproxil

## Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmom obalené tablety (emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-sukcínat)

### Na zapamätanie

- U HIV infikovaných pacientov existuje zvýšené riziko poruchy funkcie obličiek, musí sa vyhodnotiť východisková renálna funkcia a je nevyhnutné pravidelné sledovanie renálnej funkcie
- Sledovanie renálnej funkcie sa musí vykonávať pravidelne (Tabuľka 1):
  - u všetkých pacientov: pred začiatkom liečby (klírens kreatinínu)
  - u pacientov bez rizikových faktorov poruchy funkcie obličiek: po 2-4 týždňoch liečby, po 3 mesiacoch liečby a každých 3-6 mesiacov (klírens kreatinínu a sérové fosfáty)
  - u pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek: vyžaduje sa častejšie sledovanie renálnych funkcií
- U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos považuje za prevyšujúci potenciálne riziko
- U pacientov s klírensom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) sa má zvážiť prerušenie liečby s tenofovir-dizoproxilom. Prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilom sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistila iná príčina (Tabuľka 2).
- U pacientov s poruchou funkcie pečene sa môže zvážiť úprava intervalu medzi dávkami (Tabuľka 3).
- Vyhnuť použitiu pri súbežnom alebo nedávnom užívaní nefrotoxických liekov

### Nežiaduce účinky týkajúce sa vplyvu tenofovir-dizoproxilu na obličky

- Pri používaní tenofovir-dizoproxilu bolo v klinickej praxi hlásené renálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu).
- Abnormality kostí sa môžu spájať s proximálnou renálnou tubulopatiou. Ako následok proximálnej renálnej tubulopatie sa vyskytli nasledujúce nežiaduce účinky: osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám), myopatia, hypofosfatémia, rabdomyolýza a svalová slabosť.

### Sledovanie funkcie obličiek

Pre pacientov bez rizikových faktorov ochorenia obličiek tabuľka 1 zabezpečuje odporúčaný režim sledovania funkcie obličiek. U pacientov s rizikom poruchy funkcie obličiek (ako pacienti s východiskovými rizikovými faktormi obličiek, pokročilým ochorením HIV alebo pacienti súbežne užívajúci nefrotoxické lieky) je potrebné časté sledovanie renálnych funkcií.

Kritériá pre opätovné vyhodnotenie obličkových funkcií a prerušenia liečby sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 1: Sledovanie funkcií obličiek u pacientov bez rizikových faktorov ochorenia obličiek

	Pred začiatkom liečby	Počas prvých troch mesiacoch liečby	Po troch mesiacoch liečby
Frekvencia	východiskové	po 2-4 týždňoch po 3 mesiacoch	každé 3-6 mesiacov
Hodnotené parametre	klírens kreatinínu	klírens kreatinínu sérové fosfáty	klírens kreatinínu sérové fosfáty

Tabuľka 2: Kritériá pre opätovné vyhodnotenie funkcií obličiek a prerušenie liečby

Prijaté opatrenia	Klírens kreatinínu	Sérové fosfáty
Opätovne vyhodnotiť funkcie obličiek po jednom týždni, vrátane meraní glukózy v krvi, draslíka v krvi a koncentrácií moču v krvi.	< 50 ml/min	< 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l)
Zvážiť prerušenie liečby	< 50 ml/min	< 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l)
	V prípade progresu poklesu obličkových funkcií, ak sa nezistila iná príčina.	

### Súbežné použitie s liekmi ovplyvňujúcimi funkciu obličiek

- Používaniu Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití **nefrotoxických liekov**. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, didofovir alebo interleukín 2, avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky. Ak sa súbežnému použitiu Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, má sa týždenne sledovať renálna funkcia.
- U pacientov infikovaných HIV-1 liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie sa po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (**NSAID**) hlásili prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.
- U pacientov infikovaných HIV-1 dostávajúcich tenofovir-dizoproxil v kombinácii s **inhibitorom proteázy so zosilneným účinkom ritonavírom alebo kobicistátom** sa hlásilo vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov je potrebné dôkladné sledovanie renálnej funkcie. U pacientov infikovaných HIV-1 s renálnymi rizikovými faktormi sa má súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s inhibitorom proteázy so zosilneným účinkom dôkladne vyhodnotiť.

### Použitie u pacientov s poškodením funkcie obličiek

- Emtricitabín a tenofovir sa eliminujú renálnou exkréciou a u jedincov s renálnou dysfunkciou sa expozícia emtricitabínu a tenofoviru zvyšuje.
- U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos považuje za prevyšujúci jeho potenciálne riziko.
- U jedincov s ochorením obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.
- Sú len obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti emtricitabín/tenofovir-dizoproxilu u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) a dlhodobé údaje o bezpečnosti neboli vyhodnotené u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50-80 ml/min).
- Úprava dávkovacieho intervalu sa odporúča u pacientov s klírensom kreatinínu až 30-49 ml/min.
- Použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje hemodialýza, pretože kombinovanou tabletou sa nemôžu dosiahnuť zodpovedajúce zníženia dávky.
- Odporúčané dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Dávkovanie u pacientov infikovaných HIV-1 s poruchou funkcie obličiek

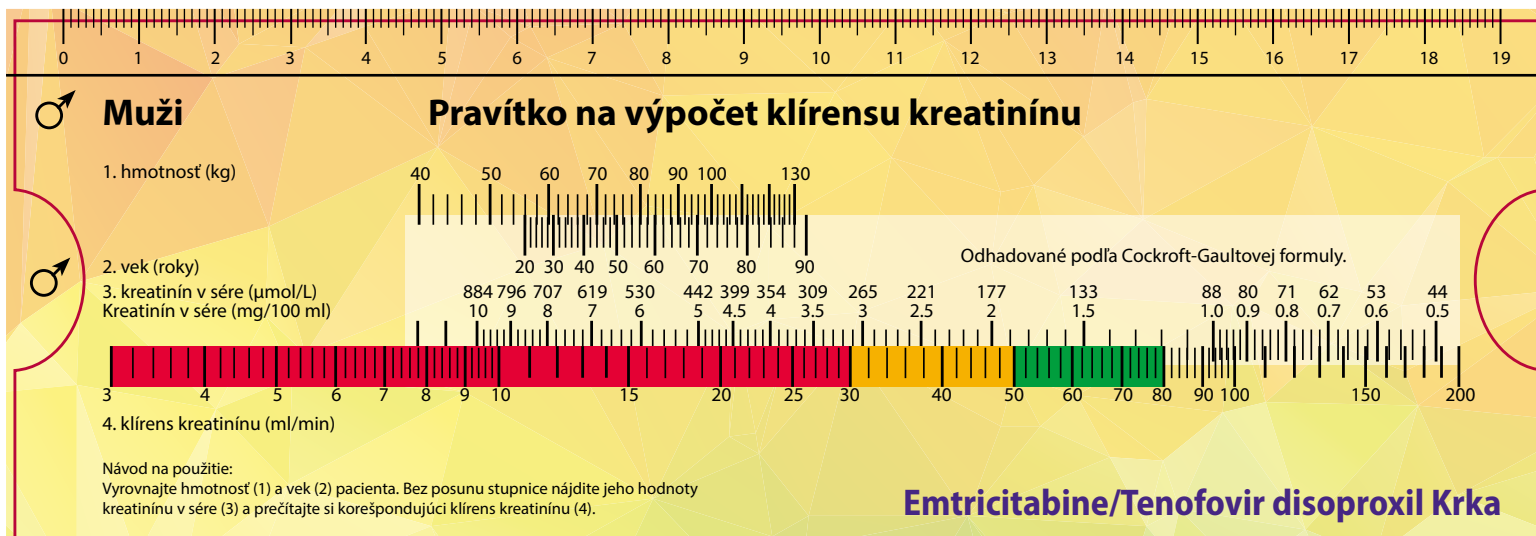
	Klírens kreatinínu (ml/min)			Hemodialyzovaní pacienti
	50-80	30-49	< 30	
200 mg/245 mg filmom obalené tablety	Jedenkrát denne	Každých 48 hodín	Použitie sa neodporúča	

Úprava intervalu dávkovania tenofovir-dizoproxilu 245 mg filmom obalených tabliet u pacientov so stredne závažnou (klírens kreatinínu 30 až 49 ml/min) a závažnou (pod 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek nebolo potvrdené v klinických štúdiách a klinická odpoveď na liečbu sa u týchto pacientov musí pozorne monitorovať. Obmedzené údaje z klinických štúdií naznačujú, že predĺžený dávkovací interval nie je optimálny a môže viesť k zvýšenej toxicite a možnej neadekvátnej odpovedi.

**Dátum prípravy:** December 2016

**Schválené:** Január 2017

Odznaky: Súhrn charakteristických vlastností lieku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka



**Preskripčné informácie pre** Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmom obalené tablety.

**Forma:** Filmom obalená tableta. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg entricitabínu a 245 mg tenofoviru disoproxilátu, alebo 136 mg tenofoviru.

**Indikácie:** Liečba infekcie HIV-1; pri kombinovanej antiretrovirousovej terapii dospelých, infikovaných HIV-1. **Preozopozničný profylaxia (PrEP):** v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami indikovaný na preozopozničný profylaxiu na zníženie rizika pohlavne získanej infekcie HIV-1 u dospelých s vysokým rizikom (pozri Časti 4.4 a 5.1).

**Dávkovanie a spôsob podania:** Liečba alebo prevencia HIV u dospelých: jedna tableta perorálne jedenkrát denne s jedlom. **Pediatricka populácia:** Bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz stanovené. Starší pacienti: Nie je potrebná úprava dávky. **Porucha funkcie obličiek pri liečbe HIV-1 infekcie:** Limitované údaje z klinických štúdií podporujú dávkovanie jedenkrát denne u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (CrCl < 80 ml/min). Úpravy dávkovacieho intervalu sa odporúčajú u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl < 30-49 ml/min) – podľa SpC. Neodporúča sa pri ťažkom poškodení funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) alebo u hemodialyzovaných pacientov. **Porucha funkcie obličiek pri PrEP:** Limitované údaje z klinických štúdií podporujú dávkovanie jedenkrát denne u pacientov nefunkčných HIV-1 s CrCl < 60-80 ml/min. Neodporúča sa na použitie u pacientov nefunkčných HIV-1 s CrCl < 60 ml/min. **Porucha funkcie pečene:** Nevýskytuje sa úprava dávkovania.

**Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečbu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Použitie na preozopozničný profylaxiu u jedincov s neznaným alebo pozitívnym stavom HIV-1.

**Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Prosím, pozrite si SpC pre ďalšie informácie. Musia sa prijať vhodné opatrenia na prevenciu rizika prenosu HIV a ostatných sexuálnych kontaktov alebo kontaminácie krvou. U pacientov užívajúcich Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka alebo inú antiretrovirousú liečbu sa môžu vyvinúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie a preto pacienti majú byť klinicky pozorovaní lekármi so skúsenosťami s pacientmi s ochoreniami vyžadujúcimi sa HIV. **Čas nástupu ochrany po začatí užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka nie je známy.** Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa má užívať na preozopozničný profylaxiu len ako súčasť celkovej stratégie prevencie infekcie HIV-1 vrátane používania ďalších preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. dôsledné a správne používanie kondómov, znalosť stavu HIV-1, pravidelné testovanie týchto pohlavne prenosných infekcií). **Riziko rezistencie pri neistote infekcií HIV-1:** Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa má používať na zníženie rizika získania HIV-1 len u jedincov, u ktorých je potvrdené, že sú HIV negatívni. Počas užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka na preozopozničný profylaxiu sa má v pravidelných intervaloch opätovne overovať HIV negatívny stav jedincov (napr. minimálne každé 3 mesiace) pomocou kombinovaného testu antigén-protilátka. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka samotný nepredstavuje kompletný režim liečby HIV-1 a u jedincov s neistotou infekciou HIV-1, ktorí užívajú len Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka, sa objaví HIV mutácie spojené s rezistenciou. Ak sú prítomné klinické príznaky zhodné s akútnou vírusovou infekciou a existuje podozrenie na nedávanú (<1 mesiac) expozíciu HIV-1, použite Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa má odložiť o minimálne jeden mesiac a pred začatím užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka na preozopozničný profylaxiu sa má opätovne overiť stav HIV-1. **Účinnosť adhezie:** Jedinci nefunkčovní HIV-1 majú byť poučení o potrebe striktneho dodržiavania odporúčanej schémy podania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka. Účinnosť Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka v znižovaní rizika získania HIV-1 má vysokú koreláciu s adheziou, čo potvrdili merateľné hladiny liečiva v krvi. **Účinky na obličky:** Pri používaní tenofoviru disoproxil Krka v klinickej praxi sa hlásilo reálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšenie kreatinínu, hypofosfotémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu). Pred začatím liečby infekcie HIV-1 Entricitabínom/tenofovir disoproxilom Krka alebo pri použití na preozopozničný profylaxiu sa u všetkých jedincov

odporúča vypočítať klírens kreatinínu. U jedincov bez rizikových faktorov ochorenia obličiek sa odporúča sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch užívania, po troch mesiacoch užívania a následne po každých troch až šiestich mesiacoch. U jedincov s rizikom ochorenia obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie. **Pacienti infikovaní HIV-1:** Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého pacienta užívajúceho Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka na < 50 ml/min, do jedného týždňa sa má opätovne prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného dráčka a glukózy v moči. U pacientov s klíresom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) sa má zvažiť prerušenie liečby Entricitabine/tenofovir disoproxilom Krka. Prerušenie liečby Entricitabine/tenofovir disoproxilom Krka sa má zvažiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina. **Na DEE:** Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého jedinca užívajúceho Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka na preozopozničný profylaxiu na < 60 ml/min, do jedného týždňa sa má prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného dráčka a glukózy v moči. U jedincov s klíresom kreatinínu nižším na < 60 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má zvažiť prerušenie užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka. Prerušenie užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka sa má zvažiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina. **Účinky na kosti:** Počas liečby bolo pozorované zníženie minerálnej hustoty kostí (chrbát a zmeny v biomarkeroch kostí z prednej chrbtice). Abnormálny kostí (akcia pripojujúcej k členkovej) sa môžu spájať s proximálnou renálnou tubulopatiou. Pri podozrení na abnormality kostí sa má zastaviť alternatívny režim liečby u pacientov s osteoporózou, ktorí majú vysoké riziko zlomenín. **HIV pacienti infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C:** U pacientov infikovaných HIV-1 s chronickou hepatitídou B alebo C liečebných antiretrovirousov terapií existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií na pečeň. Vysadenie liečby Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka u pacientov infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so známymi akútnymi exacerbáciami hepatitídy B. Ak je to vhodné, môže sa začať opätovná liečba hepatitídou B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poľehčebná exacerbácia hepatitídy môže viesť k dekompenzácii pečene. Bezpečnosť a účinnosť entricitabínu/tenofoviru disoproxil u pacientov s chronickou infekciou HIV sú však nebola špecificky stanovené. **Odporúčanie pečene:** U pacientov s existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovirousovej terapie (cART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u týchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvažiť prerušenie alebo ukončenie liečby. **Telesná hmotnosť a metabolické parametre:** Počas antiretrovirousovej terapie môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodné liečiť. **Súbežné podávanie iných liekov:** Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi entricitabín, tenofovir disoproxil, tenofovir-alfanamid a inými cytidinovými analógmi, ako je lamivudín. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s adefovíri dipivoxilom. Súbežné podávanie tenofoviru disoproxil Krka s didanosínom má za následok 40-60 % zvýšenie systémovej expozície didanosínom. Zriedkavo sa hlásila pankreatitída a laktátová acidóza, niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofoviru disoproxil Krka s didanosínom v dávke 400 mg denne sa spája s významným poklesom počtu CD4 buniek. Znížené podávanie s tenofovir disoproxilom 250 mg súbežne podávané s tenofovir disoproxilom sa spája s hláseniami vysokej miery vírusologického zlyhania a u väčšiny

testovaných kombináciách. U pacientov dostávajúcich tenofovir disoproxil v kombinácii s inhibitorom proteázy so zosilneným účinkom ritonavírom alebo kobicitátom sa hlásilo vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofoviru disoproxil Krka s ledipasvirom/sofosbuvírom zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofoviru, najmä pri použití spolu s režimom liečby HIV. **Kto obsahuje tenofovir disoproxil Krka látka na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavír alebo kobicitát):** Bezpečnosť tenofoviru disoproxil Krka nebola pri súbežnom podávaní s ledipasvirom/sofosbuvírom a látkou na zlepšenie farmakokinetiky stanovená. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním, najmä u pacientov so zvýšeným rizikom dysfunkcie obličiek. Pacienti užívajúci ledipasvirom/sofosbuvir súbežne s tenofovir disoproxilom a inhibitorom HIV proteázy so zosilneným účinkom majú byť sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií spojených s tenofovir disoproxilom. Používanie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotických liekov. Ak sa súbežnému použitiu Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka a nefrotických látok nedá vyhnúť, má sa týždenné sledovať renálna funkcia. U pacientov infikovaných HIV-1 liečených tenofovir disoproxilom a s rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie sa po začatí podávania renálnych dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásili prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka podáva súbežne s nespajným NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia. Keď bol tenofovir disoproxil kombinovaný s lamivudínom a abakavírom ako aj s lamivudínom a didanosínom v režime jedenkrát denne, bola u HIV-1 infikovaných pacientov hlásená vysoká miera vírusologického zlyhania a výskytu rezistencie v skorých fázach liečby. Lamivudín a entricitabín sú si štrukturálne veľmi podobné a existujú podobnosti vo farmakokinetike a farmakodynamike týchto dvoch látok. Preto sa môžu pozorovať rovnaké problémy, ak sa Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka podáva s tretím nukleozidovým analógom. **lipid. Mitochondriálna dysfunkcia:** U pacientov s HIV-1 prechovávajúcim K69R mutáciou sa má vyhnúť užívaniu. Syndróm imunitnej reaktívácie. Osteonekroza. Oportúnne infekcie. Vyhnuť sa pri galaktózovej intolerancii, laktosémii, deficitoch laktázy alebo glukózy galaktózovej malabsorpcii. U jedincov starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri podávaní Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka starším ľuďom postupovať opatrne.

**Interakcie:** Prosím, pozrite SpC pre viac informácií. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi entricitabín, tenofovir disoproxil, tenofovir-alfanamid alebo iné cytidinové analógy, ako je lamivudín. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s adefovíri dipivoxilom. Súbežné podávanie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka a didanosínu sa neodporúča. Keďže sú entricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie entricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov. Treba sa vyhnúť použitiu Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotických liekov (amnioglykozidy, aminofetril, amifetril, B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín 2).

**Gravidita a laktácia:** Použitie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka sa má počas gravidity zvažiť. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie používať počas dojčenia.

**Nežiaduce účinky:** Veľmi časté (≥ 1/10): hypofosfotémia, závrat, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, vyrážka, zvýšená kreatinínázna, asténiá. Časté (≥ 1/100, < 1/10): neutropénia, alergická reakcia, hyperglykémia, hypertigrlyceridémia, nespavosť, abnormálne sny, flatulencia, dyspepsia, bolesť brucha, zvýšená sérová lipáza, zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy, abdominálna distenzia, hyperbilirubinémia, zvýšená sérová astarínaminotransferáza (AST) a/alebo zvýšená sérová alaninaminotransferáza (ALT), vezikulo-bulbózne vyrážky, postulárne vyrážky, makulopapulárne vyrážky, vyrážky, svrbenie, žihľavka, zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia), bolesť. Pri podaní entricitabínu pediatrickým pacientom sa často vyskytovala anémia a veľmi často zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia). Menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100): anémia, hypokalcémia, pankreatitída, angioedém, rabdomyolýza, svalová slabosť, zvýšený kreatinín, proteinúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconiho syndrómu. Zriedkavé (≥ 1/10 000, < 1/1 000): laktátová acidóza, steatóza pečene, hepatitída, osteonekroza (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas pripojená k zlomeninám), myopatia,

renálne zlyhanie (akútne a chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy)3, nefrogénny diabetes insipidus. Boli hlásené prípady osteonekrozy, najmä u pacientov so všeobecné uznávanými rizikovými faktormi, pokrývajúcimi HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou cART. Frekvencia osteonekrozy nie je známa. Počas antiretrovirousvej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka môže spôsobiť poškodenie obličiek. U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunoodeficienciou môže v čase začatia cART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je krátkodobý a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

**Predávkovanie:** Ak dôjde k predávkovaniu, jedinec sa musí sledovať na symptómy toxicity a v prípade potreby musí byť začatá štandardná podpora liečba. Entricitabín a tenofovir sa môžu čiastočne odstrániť hemodialýzou.

**Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Ziadne špeciálne požiadavky na použitie a zaobchádzanie. Uchovávajte pri teplote do 30°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom. Flášu udržujte vďaka odľahčeniu uzavretou.

**Druh obalu a obsah balenia:** 30 a 90 filmom obalených tabliet, v blistroch, v skatulkách. Vonkajšia skatúčka obsahuje 1 flášu s 30 filmom obalenými tabletami a 90 (3 fláso) 30 filmom obalených tabliet.

**Marketing authorization number:**

**PREČÍTAŤ SI SÚHRNNÉ CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PRED PREDPISANÍM, NAJMÁ INFORMÁCIE TÝKAJUCE SA NEŽIADUCICH ÚČINKOV, UPOZORNENÍ A KONTRAINDIKÁCIÍ.**

**Dátum prípravy:** December 2016

Schválené: január 2017

## **Dôležité informácie o bezpečnosti pre lekárov predpisujúcich Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na indikáciu preexpozičná profylaxia (PrEP)**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabín/tenofovir dizoproxil sukcinát) je indikovaný v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami na preexpozičnú profylaxiu (PrEP) na zníženie rizika sexuálne získanej infekcie HIV-1 u dospelých s vysokým rizikom. Táto indikácia je založená na klinických štúdiách u mužov (MSM) s vysokým rizikom infekcie HIV-1 a u mužov a žien v heterosexuálnych sérodiskordantných pároch.

### **Kľúčové informácie o bezpečnosti týkajúce sa použitia Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP:**

- **Rezistentné mutácie HIV-1 sa objavili u jedincov s nediagnostikovanou HIV-1 infekciou, ktorí užívali len Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.**
- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má používať len na zníženie rizika získania HIV-1 u jedincov, ktorých je potvrdená HIV-1 negativita pred začiatkom liečby Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka na PrEP a tento výsledok je opätovne potvrdený v pravidelných intervaloch (napr. najmenej každé 3 mesiace) s použitím kombinovaného testu antigén-protilátky.**
- **Nezačínajte (alebo nezačínajte opätovne) používať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na preexpozičnú profylaxiu, ak sú prítomné prejavy alebo príznaky akútnej HIV infekcie, pokiaľ sa nepotvrdí negatívny výsledok infekcie.**
- **Upozornite HIV-1 neinfikovaných jedincov na striktné dodržiavanie odporúčaného dávkovacieho režimu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.**
- **Nepredpisujte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka neinfikovaným jedincom s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) pod 60 ml/min. Funkcia obličiek sa musí pravidelne monitorovať pri užívaní Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP.**

### **Faktory pomáhajúce identifikovať jedincov s vysokým rizikom získania HIV-1:**

- Má partnera (partnerov), ktorí majú infekciu HIV-1 alebo
- Zapojil sa do sexuálnej aktivity v oblasti alebo sociálnej skupine s vysokou prevalenciou ochorenia a má jeden alebo viaceré faktory z nasledujúcich:
  - nedôsledné alebo absentujúce používanie kondómu
  - diagnóza sexuálne prenosnej infekcie (STI)
  - výmena sexu za komodity (ako peniaze, jedlo, prístrešok alebo drogy)
  - použitie nelegálnych drog alebo závislosť od alkoholu
  - väzba
  - partner (parteri) s neznámym HIV-1 statusom s ktorýmkoľvek z vyššie uvedených faktorov

### **Riziko vývinu HIV-1 liekovej rezistencie u nediagnostikovaných jedincoch infikovaných HIV-1**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP indikáciu je kontraindikovaný u jedincov s neznámym alebo pozitívnym HIV-1 statusom.

- Použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na zníženie rizika získania HIV-1 infekcie len u jedincov, ktorí majú potvrdenú HIV-1 negativitu. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samotný nepredstavuje úplný liečebný režim na liečbu HIV-1 infekcie a u jedincov

s nedagnostikovanou HIV-1 infekciou, ktorí užívajú len Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa môže objaviť substitúcia spôsobujúca HIV-1 rezistenciu.

- Pred začiatkom užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP:
  - potvrdte negatívny HIV-1 test s použitím testu antigén-protilátka.
  - ak sú prítomné klinické príznaky konzistentné s vírusovou infekciou a je podozrenie na nedávnu (menej ako 1 mesiac) expozíciu, posuňte začiatok užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na indikáciu PrEP najmenej o 1 mesiac a znovu potvrdte HIV-1 stav.
- Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP:
  - sledujte HIV-1 infekciu v pravidelných intervaloch (t.j. najmenej každé 3 mesiace) s použitím testu antigén-protilátka.
  - ak sa príznaky konzistentné s akútnou HIV-1 infekciou objavia po potenciálnej expozícii, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa musí vysadiť pokiaľ sa nepotvrdí negatívny stav infekcie.

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka používajte len na PrEP ako súčasť komplexnej stratégie prevencie**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má používať v indikácii PrEP len ako súčasť celkovej stratégie prevencie HIV-1 vrátane použitia iných opatrení na prevenciu HIV-1 infekcie, ako bezpečnejšie sexuálne praktiky, pretože Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nie je vždy účinný pri prevencii získania HIV-1 infekcie.

- Porozprávajte sa s neinfikovanými jedincami s vysokým rizikom o bezpečnejších sexuálnych praktikách, vrátane:
  - dôsledného a správneho používania kondómu
  - poznania vlastného HIV-1 statusu, ako aj HIV-1 statusu partnera (partnerov)
  - pravidelných kontrol na iné sexuálne prenosné infekcie, ktoré môžu uľahčiť prenos HIV-1 (napr. syfilis a kvapavka).

### **Dôležitosť striktného dodržiavania dávkovacieho režimu**

Účinnosť Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka v indikácii PrEP v znižovaní rizika získania HIV-1 infekcie silne koreluje s dodržiavaním liečby a merateľnými hladinami lieku.

- Všetci neinfikovaní jedinci s vysokým rizikom užívajúci Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP indikáciu musia byť informovaní o striktnom dodržiavaní denného dávkovacieho režimu na zníženie rizika získania HIV-1 infekcie.

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a renálna toxicita**

Pri používaní tenofovir-dizoproxil, zložky Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa hlásilo renálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconioho syndrómu)

- Vypočítajte klírens kreatinínu (CrCl) u všetkých pacientov, ktorým predpisujete Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- U jedincov bez rizikových faktorov ochorenia obličiek sa odporúča sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch užívania, po troch mesiacoch užívania a následne po každých troch až šiestich mesiacoch. U jedincov s rizikom ochorenia obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.
- Ak sa súbežnému použitiu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, má sa týždenne sledovať renálna funkcia.
- U pacientov infikovaných HIV-1 liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi

renálnej dysfunkcie sa po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásili prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

- **Nepredpisujte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP u jedincov s CrCl pod 60 ml/min.**
- Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého jedinca užívajúceho Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na preexpozíčnú profylaxiu na < 60 ml/min, do jedného týždňa sa má prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči.
- U jedincov s klírensom kreatinínu zníženým na < 60 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má zvážiť prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina.

### Účinky na kosti

Malý pokles hustoty kostných minerálov (BMD) bol pozorovaný u neinfikovaných jedincov užívajúcich Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- Pri podozrení na abnormality kostí sa má zaistiť vhodná konzultácia.

### HBV infekcia

Vysadenie liečby Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka u pacientov infikovaných HBV sa môže spájať so závažnou akútnou exacerbáciou hepatitídy. Odporúča sa:

- Všetkých jedincov testovať na prítomnosť chronickej infekcie HBV pre začatím užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka a rutinne počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP.
- HBV neinfikovaným jedincom ponúknuť vakcináciu
- Pacienti infikovaní HBV, u ktorých sa vysadí liečba Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka, sa musia dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

**Pre viac informácií o Emtricitabine/Tenofovir disoproxile Krka a jeho indikáciách na PrEP, prečítajte si, prosím, súhrn charakteristických vlastností lieku.**



# **Dôležité informácie**

## **o Emtricitabine/Tenofovir disoproxile Krka**

### **na zníženie rizika získania HIV infekcie**

Informácia pre jedincov, ktorým bol predpísaný  
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka  
na preexpozíčnú profylaxiu (PrEP)  
(rozdáva lekár predpisujúci liek)

Toto usmernenie sa používa len na informáciu  
a nesmie dopĺňať (ani nahradiť) písomnú informáciu  
pre používateľa dodávanú spolu s liekom.

Pre úplný zoznam vedľajších účinkov  
a ďalšie dôležité informácie si prosím,  
prečítajte Písomnú informáciu pre používateľa,  
ktorá je v balení obsahujúcom liek.  
Ak máte akékoľvek otázky, opýtajte sa svojho lekára.

## Čo je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP?

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabín/tenofovir-dizoproxil-sukcinát) je liek na lekársky predpis, ktorý pomáha znižovať riziko HIV infekcie u dospelých, ak sa používa ako denná liečba, spolu s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami.

## Čo by ste mali vedieť predtým, ako užíjete Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na zníženie rizika získania HIV infekcie

- Na to, aby ste mohli začať užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na zníženie rizika infekcie HIV, že dostanete HIV, musíte byť HIV negatívny. Musíte sa dať vyšetriť, aby ste sa uistili, že ešte nemáte infekciu HIV. Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na zníženie rizika, pokiaľ nie je potvrdené, že ste HIV-negatívny/a.
- **Povedzte svojmu lekárovi o akejkolvek chrípke podobnej chorobe** – či už v priebehu mesiaca pred začatím užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka alebo kedykoľvek počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ak ste sa zúčastnili sexuálnych praktík, ktoré vás mohli vystaviť riziku získania HIV, toto môžu byť prejavy infekcie HIV:
  - únava
  - horúčka
  - bolesti kĺbov alebo svalov
  - bolesť hlavy
  - vracanie alebo hnačka
  - vyrážka
  - nočné potenie
  - zväčšené lymfatické uzliny v krku alebo slabinách

**Ak užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na zníženie rizika, že dostanete HIV, užívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka každý deň, nie len vtedy, keď si myslíte, že vám hrozí riziko infekcie HIV.**

- **Len samotné užívanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nemusí zabrániť, že dostanete HIV. Musíte naďalej používať bezpečnejšie sexuálne praktiky** spolu s užívaním Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na zníženie rizika získania HIV
  - Vždy praktizujte bezpečnejší sex. Používajte kondómy (okrem kondómov vyrobených z jahňacej kože) na zníženie kontaktu s ejakulátom, tekutinami v pošve alebo krvou.
  - Nedel'te sa o osobné veci, na ktorých môže byť krv alebo telesné tekutiny, ako sú zubné kefky a žiletky.
  - Nedel'te sa alebo nepoužívajte opätovne ihly alebo iné injekčné vybavenie alebo vybavenie na užívanie drog.
- **Správajte sa tak, aby ste ostali negatívny, zatiaľ čo užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP:**
  - Poznajte svoj HIV status a HIV status vašich partnerov.
  - Dajte sa pravidelne testovať na HIV.
  - Dajte sa testovať na iné sexuálne prenosné infekcie, ako syfilis a kvapavka. Tieto infekcie uľahčujú, že sa nakazíte HIV.
  - Ak si myslíte, že ste infikovaný HIV, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Možno bude potrebovať urobiť viac testov, aby sa potvrdilo, či ste stále HIV negatívny.
  - Nevynechajte žiadne dávky Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ani ho neprestaňte užívať. Vynechanie dávok môže zvýšiť riziko nákazy infekciou HIV.
  - Obráťte sa na svojho lekára, ak máte ďalšie otázky o tom, ako sa vyhnúť nákaze HIV.

- **Poznajzte svoj stav infekcie vírusom hepatitídy B (HBV), a to pred užívaním Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.** Ak máte HBV infekciu, je vážne riziko akútneho zápalu pečene, ak prestanete užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

#### **Ako užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

- Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Užívajte každý deň jednu tabletu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Pokiaľ je to možné, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má užívať s jedlom. Užívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka každý deň, nie len vtedy, keď si myslíte, že vám hrozí riziko infekcie HIV
- Neprestaňte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užívať a nevynechávajte žiadne dávky. Ak prestanete Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užívať alebo vynecháte dávky, môže sa tým u vás zvýšiť riziko že dostanete infekciu HIV.
  - Ak si to všimnete do 12 hodín od času, kedy zvyčajne užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, užite ho čo najskôr a najlepšie s jedlom. Potom užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
  - Ak si to všimnete 12 alebo viac hodín po čase, kedy zvyčajne užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku, najlepšie s jedlom, v čase, keď ju zvyčajne užívate.
- Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, užite ďalšiu tabletu. Ak ste vracali viac ako 1 hodinu po užití Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nemusíte užiť ďalšiu tabletu.

#### **Vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa v škatuľke obsahujúcej liek pre úplný zoznam vedľajších účinkov.

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka môže spôsobiť vážne vedľajšie účinky, vrátane nových problémov alebo zhoršenie problémov s obličkami a s kosťami. Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že máte ktorýkoľvek z vážnych vedľajších účinkov uvedených v zozname vedľajších účinkov v písomnej informácii pre pacienta.**

Veľmi časté vedľajšie účinky u ľudí užívajúcich Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sú: hnačka, vracanie, pocit na vracanie (nevoľnosť), závraty, bolesť hlavy, vyrážky, pocit slabosti.

Povedzte svojmu lekárovi, ak vás vedľajšie účinky obťažujú alebo ak neprechádzajú. Toto zahŕňa aj akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v písomnej informácii pre pacienta.

#### **Ako uchovávať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte liek po dátume expirácie vyznačenej na fľaši a škatuľke po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu pevne uzavrite.

## Kontrolný zoznam pre lekárov:

### Začatie liečby s Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka na preexpozíčnú profylaxiu (PrEP)

**Pokyny: pri každej návšteve vyplňte kontrolný zoznam a založte k lekárskeým záznamom pacienta.**

Nasledujúci zoznam som vyplnil pred predpísaním lieku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na preexpozíčnú profylaxiu (PrEP) u pacienta, ktorý začína alebo pokračuje v liečbe liekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na indikáciu PrEP:

#### Laboratórne testy / vyhodnotenie

- ukončené vyhodnotenie rizika neinfikovaného jedinca
- potvrdený negatívny HIV-1 test pred začatím liečby Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP indikáciu
  - Ak sú prítomné klinické príznaky zhodné s akútnou vírusovou infekciou a existuje podozrenie na nedávnu (<1 mesiac) expozíciu HIV-1, použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má oddialiť o minimálne jeden mesiac a opätovne sa má overiť status HIV-1.
- vykonaný skrining na sexuálne prenosné infekcie (STI), ako syfilis a kvapavka
- ak je to relevantné, vyhodnotené riziko/benefit pre ženy, ktoré môžu byť tehotné alebo chcú otehotnieť
- vykonaný HBV skrining
- ponúknutá HBV vakcinácia podľa potreby
- pred začiatkom liečby potvrdené, že klírens kreatinínu (CrCl) je  $\geq 60$  ml/min
- pravidelne počas liečby potvrdený CrCL  $\geq 60$  ml/min a sérové fosfáty  $\geq 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l)
  - Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého jedinca užívajúceho Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na preexpozíčnú profylaxiu na < 60 ml/min, do jedného týždňa sa má prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči. U jedincov s klírensom kreatinínu zníženým na < 60 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má zvážiť prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina.
- potvrdené, že jedinec s rizikom neužíva iné lieky na HIV-1 alebo HBV

#### Poradenstvo/sledovanie

- zdôraznená dôležitosť pravidelných kontrol, vrátane pravidelných testov na HIV-1 (napr. najmenej každé tri mesiace), pri užívaní Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka v indikáciu PrEP, aby sa znovu potvrdil negatívny stav HIV-1
- prediskutovaná dôležitosť prerušenia užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka v indikácii PrEP, ak sa vyskytla sérokonverzia, na zníženie rizika vývinu rezistentných HIV-1 variant
- zdôraznená dôležitosť dodržiavania denného dávkovacieho režimu
- zdôraznené, že Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka v indikácii PrEP sa má užívať len ako súčasť celkovej prevenčnej stratégie a edukácii o praktizovaní bezpečnejšieho sexu a správneho používania kondómov
- diskutovaná dôležitosť poznania vlastného HIV-1 stavu a, ak je to možné, poznania stavu svojho partnera (partnerov)

- diskutovaná dôležitosť skríningu sexuálne prenosných infekcií (STI), ako syfilis a kvapavka, ktoré môžu uľahčiť prenos HIV-1
- prediskutované známe bezpečnostné riziká používania Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka v indikácii PrEP
- pacient oboznámený s dokumentom „Dôležité informácie o Emtricitabine/Tenofovir disoproxile Krka na zníženie rizika získania ľudského vírusu nedostatočnej imunity (HIV)“
- zaznamenaný dátum ďalšej kontroly a HIV-1 test v Pripomienkovej karte a odovzdané pacientovi


## Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka Na PrEP – pripomienková karta

Bol vám predpísaný Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka na PrEP (preexpozičná profylaxia). Aby tento liek účinkoval ako má, je dôležité, aby ste nevynechali alebo nepreskočili dávky.

Jedna tableta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sa má užívať jedenkrát denne, v rovnakom čase, najlepšie s jedlom.

Je užitočné užívať liek ako súčasť vašej dennej rutiny, napríklad s obedom alebo po vyčistení zubov po raňajkách. Je dôležité, aby ste si našli pre vás vhodný čas.

Môže vám pomôcť používanie kalendára a zaznačovanie každého dňa. Pri začínaní užívania, začnite v prvom týždni a zaznačte deň, kedy začínate užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, potom zaznačte každý deň, kedy užijete svoj liek. Po 30 dňoch (jedna fľaša tabliet) začnete s novým kalendárom.



	pon	uto	str	štv	pia	sob	ned
Týždeň 1							
Týždeň 2							
Týždeň 3							
Týždeň 4							
Týždeň 5							
Týždeň 6							

### Rada:

Ak už používate kalendár v telefóne alebo PC, môžete si pridať pripomienku na užitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

## Kontrola u lekára

Vaša ďalšia kontrola u lekára je:

Kontrola	dátum	čas	miesto