

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-dizoproxilu (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 disoproxilu 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 disoproxilu Krka na preexpozíciu profylaxiu sa má vykonať pravidelné testovanie na HIV-1 (napr. minimálne každé 3 mesiace) pomocou kombinovaného testu antigén-protilátka. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samotný nepredstavuje kompletný režim liečby HIV-1 a u jedincov s nezistenou infekciou HIV-1, ktorí užívajú len Emtricitabine/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 disoproxilu Krka sa má odložiť o minimálne jeden mesiac a pred začatím užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka na preexpozíciu profylaxiu sa má opätovne overiť stav HIV-1. **Význam adhérence:** Jedinci nefikovaní HIV-1 majú byť poučení o potrebe striktného dodržiavania odporúčanej schémy podávania Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka. Účinnosť Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu 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-dizoproxilu v klinickej praxi sa hlásilo renálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšený kreatinín, 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 každom 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 disoproxilu Krka. Prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu 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-dizoproxilu 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 (ART) 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-dizoproxilu a didanosínu sa neodporúča. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanosínu má za následok 40-60 % zvýšenie systémovej expozície didanosínu. Zriedkavo sa hlásila pankreatitída a laktátová acidóza, niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu 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-dizoproxilu 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-dizoproxilu 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 disoproxilu Krka sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. 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) 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 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 disoproxilu 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 disoproxilu Krka a didanosínu sa neodporúča. Keďže sú emtricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu 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 disoproxilu Krka pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov (aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín 2).

Gravidita a laktácia: Použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu 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, asténia. 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, hyperbilirubinémi, zvýšená sérová aspartátaminotransferáza (AST) a/alebo zvýšená sérová alaninaminotransferáza (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 kreatinín, 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 uznanými 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 TÝKAJÚCE SA NEŽIADUCICH ÚČINKOV, UPOZORNENÍ A KONTRAINDIKÁCIÍ.

Dátum prípravy: December 2016

Schválené: Január 2017