

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed jest wskazany do stosowania w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. pre-exposure prophylaxis, PrEP) u dorosłych i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus, HIV-1) drogą płciową.

Główne informacje o bezpieczeństwie dotyczące stosowania produktu leczniczego

Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed w ramach

Profilaktyki przedekspozycyjnej (ang. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP)

- Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wirusem HIV-1 u osób, u których przed rozpoczęciem stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP potwierdzono ujemny status zakażenia HIV-1. Podczas stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP należy często i regularnie potwierdzać status HIV-ujemny pacjenta (np. co najmniej raz na 3 miesiące), stosując złożony test antygen/przeciwciało.
- U osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed zaobserwowano mutacje HIV-1 niosące oporność.
- Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy stosować wyłącznie w ramach ogólnej strategii profilaktyki, ponieważ emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1.
- Nie należy rozpoczynać leczenia emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem (ani włączać go ponownie) w ramach PrEP, jeśli występują objawy podmiotowe lub przedmiotowe ostrego zakażenia HIV-1, chyba że potwierdzono ujemny status zakażenia.
- Osobom bez zakażenia HIV-1 należy doradzać ściśle przestrzeganie zaleconego schematu dawkowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem.
- Nie należy przepisywać emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem dorosłym bez zakażenia, u których szacowany klirens kreatyniny jest mniejszy niż 60 ml/min oraz należy stosować emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem u osób z klirensiem kreatyniny < 80 ml/min tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia.
- U wszystkich osób należy regularnie monitorować czynność nerek w trakcie przyjmowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP.

Istotne dodatkowe informacje o bezpieczeństwie dotyczące stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP u młodzieży

- Stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP u młodzieży należy starannie rozważyć w każdym przypadku, biorąc pod uwagę kompetencje, zrozumienie przez daną osobę potrzeby stosowania się do zaleceń dotyczących przyjmowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP jako warunku skuteczności oraz ryzyko zarażenia się innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową (ang. sexually transmitted infections, STIs).

- Wykazano, że młodzież i młode osoby dorosłe stosują się do zaleceń w mniejszym stopniu niż starsze osoby dorosłe. Brak jest też dostępnych danych dotyczących stosowania PrEP u nastolatków. Dostępna jest Karta Przypominająca, która ma poprawiać stosowanie się do zaleceń, zarówno przez dorosłych, jak i młodzież.
- Podczas każdej wizyty należy ponownie przeprowadzać badania tych osób w celu upewnienia się, że są w dalszym ciągu pozostają w grupie wysokiego ryzyka zarażenia wirusem HIV-1. Ryzyko zakażenia HIV-1 należy rozważyć w porównaniu z możliwością wystąpienia zaburzeń czynności nerek i kości przy długotrwałym stosowaniu emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem
- Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy stosować u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (tzn. $\text{CrCl} < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Czynniki umożliwiające zidentyfikowanie osób z grupy wysokiego ryzyka zarażenia wirusem HIV-1

- Partner/partnerzy z rozpoznany zakażeniem wirusem, bez leczenia przeciwwirusowego lub
- Angażowanie się w aktywność seksualną w rejonie lub sieci społecznościowej o dużej częstotliwości zakażeń oraz jeden lub więcej z poniższych czynników:
 - niestosowanie prezerwatyw lub niestałe stosowanie prezerwatyw,
 - rozpoznanie STI,
 - angażowanie się w aktywności seksualne w zamian za korzyści (np. pieniądze, żywność, mieszkanie lub narkotyki),
 - stosowanie narkotyków lub uzależnienie od alkoholu,
 - pobyt w więzieniu,
 - partner/partnerzy o nieznanym statusie zakażenia HIV-1 z dowolnym z wymienionych powyżej czynników

Ryzyko powstania oporności HIV-1 na leki u osób z nierozpoznanym zakażeniem HIV-1

Stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP u osób z nieznanym lub dodatnim statusem HIV-1 jest przeciwwskazane.

- Emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym statusem HIV-1. Sama emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem nie stanowi pełnego schematu leczenia zakażenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed mogą wystąpić mutacje HIV-1 niosące oporność.
- Przed rozpoczęciem stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP, należy:
 - potwierdzić ujemny wynik testu pod kątem HIV-1, stosując złożony test antygen/przeciwciało,

- Jeżeli występują objawy kliniczne wskazujące na ostre zakażenie wirusowe i w ostatnim okresie (< 1 miesiąca) podejrzewa się narażenie na HIV-1, należy opóźnić podanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem o co najmniej jeden miesiąc i ponownie potwierdzić status HIV-1.
- W trakcie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP, należy:
 - wykonywać badania przesiewowe pod kątem zakażenia HIV-1 często i regularnie (np. co najmniej raz na 3 miesiące), stosując złożony test antygen/przeciwciało.
 - W razie wystąpienia objawów klinicznych wskazujących na ostre zakażenie HIV-1 po możliwym narażeniu na zakażenie, należy przerwać stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem do czasu potwierdzenia ujemnego statusu zakażenia.

Emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP należy stosować wyłącznie w ramach ogólnej strategii profilaktyki

Emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem należy stosować w ramach PrEP wyłącznie w ramach ogólnej strategii profilaktyki zakażenia HIV-1, obejmującej stosowanie innych środków zapobiegających zakażeniu HIV-1, takich jak zasady bezpiecznego seksu, ponieważ emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem nie zawsze skutecznie zapobiega zarażeniu wirusem HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie jest znany.

- **Osobom z grupy wysokiego ryzyka, które nie są zarażone, należy udzielać porad dotyczących zasad bezpiecznego seksu, w tym:**
 - stałego i prawidłowego stosowania prezerwatyw,
 - znajomości statusu HIV-1 własnego i partnera/partnerów,
 - regularne badanie w celu wykrycia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, które mogą ułatwiać przenoszenie HIV-1 (np. kiły i rzeżączki).

Znaczenie ścisłego przestrzegania zalecanego schematu dawkowania

Skuteczność emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP w zakresie zmniejszania ryzyka zakażenia HIV-1 jest silnie powiązana z przestrzeganiem zaleceń, co wykazano za pomocą mierzalnych stężeń leku we krwi.

- Zalecana dawka emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, ważących co najmniej 35 kg, to jedna tabletka przyjmowana raz na dobę.
- Wszystkim osobom bez zarażenia z grupy wysokiego ryzyka, przyjmującym emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP należy często doradzać ścisłe przestrzeganie zalecanego schematu dawkowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1. Zaleca się dodanie przypomnienia w telefonie

komórkowych lub dowolnym innym urządzeniu, które może przypominać o czasie przyjęcia emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem.

- Wszystkim osobom bez zarażenia z grupy wysokiego ryzyka, przyjmującym emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP, przed rozpoczęciem leczenia należy przekazać broszurę edukacyjną i kartę przypominającą zasady PrEP przy przekazywaniu tym osobom każdej nowej butelki emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem.

Toksyczny wpływ na nerki emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem

Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu stanowiącego składnik emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem, obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego).

- Przed przepisaniem emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem należy ocenić szacowany klirens kreatyniny (CrCl) u wszystkich pacjentów.
- U osób bez czynników ryzyka choroby nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek (klirensu kreatyniny i stężenia fosforanów w surowicy) po 2 do 4 tygodniach leczenia, po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 3 do 6 miesięcy. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek wymagają częstszego monitorowania czynności nerek.
- Należy unikać stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem przy jednoczesnym lub niedawnym stosowaniu leków nefrotoksycznych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem oraz leków nefrotoksycznych, należy co tydzień monitorować czynność nerek.
- Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u zakażonych HIV-1 pacjentów leczonych dizoproksylu tenofowirem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem podaje się jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

Osoby dorosłe stosujące emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP

- *Nie należy przepisywać emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP osobom dorosłym z szacowanym CrCl poniżej 60 ml/min*
- Należy stosować emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem u osób z klirensem kreatyniny < 80 ml/min tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia.
- Jeśli u osoby przyjmującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do < 60 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu.

- Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny zmniejszył się do < 60 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l), należy rozważyć przerwanie leczenia emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem.
- Przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Młodzież stosująca emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP:

- Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy stosować u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (tzn. $\text{CrCl} < 90$ ml/min/ $1,73$ m²).
- Nie ma danych dotyczących długoterminowego wpływu na nerki emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem stosowanej w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży. Ponadto, po odstawieniu emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem stosowanych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności toksycznego wpływu na nerki.
- Podczas każdej wizyty należy ponownie przeprowadzać badania tych osób w celu upewnienia się, że są w dalszym ciągu pozostają w grupie wysokiego ryzyka zarażenia wirusem HIV-1. Ryzyko zakażenia HIV-1 należy rozważyć w porównaniu z możliwością wystąpienia wpływu emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem na nerki przy długotrwałym stosowaniu.
- Jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu.
- W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony nerek, należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie leczenia.
- Przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Wpływ na kości:

Osoby dorosłe stosujące emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP:

U osób bez zakażenia wirusem HIV-1 otrzymujących emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem obserwowano niewielkie spadki gęstości mineralnej kości (BMD).

- W razie podejrzenia nieprawidłowości dotyczących kości u osób dorosłych stosujących emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Młodzież stosująca emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP:

- Stosowanie tenofowiru dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ leczenia emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem na długoterminowe zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości nie jest obecnie znany. Podczas każdej wizyty należy ponownie przeprowadzać badania tych osób w celu upewnienia się, że są w dalszym ciągu pozostają w

grupie wysokiego ryzyka zarażenia wirusem HIV-1. Ryzyko zakażenia HIV-1 należy rozważyć w porównaniu z możliwością wystąpienia wpływu emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem na kości przy długotrwałym stosowaniu.

- W przypadku podejrzewania lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży w czasie stosowania przez niego emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Z tego powodu wydano następujące zalecenia:

- Przed włączeniem emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem wszystkie osoby należy poddawać testom pod kątem obecności bieżącego zakażenia HBV.
- Osobom, które nie są zarażone HBV należy zaproponować szczepienie
- Pacjentów zakażonych HBV, którzy przerwali stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem, należy ściśle kontrolować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

Stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP w ciąży

W stosownych przypadkach należy rozważyć zagrożenia i korzyści dla kobiet, które mogą być w ciąży lub mogą chcieć zajść w ciążę.

Więcej informacji dotyczących emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem oraz wskazania do ich stosowania w ramach PrEP podano w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści

do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: : <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Pracownicy służby zdrowia powinni również zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapi Tillomed:

Tel: +44 (0) 1480 402400

E-mail: PVUK@tillomed.com