



הוועד למלחמה באיידס
ISRAEL AIDS TASK FORCE



אמטריביר[®]

חברת מידע רפואי לצוות הרפואי

פורמט חוברת זו ותוכנה עודכן ואושר על ידי משרד הבריאות באוגוסט 2017

חוברת מידע בטיחותי עבור הצוות הרפואי

אודות השימוש בתכשיר **אמטריביר** המכיל **emtricitabine/tenofovir**
disoproxil fumarate, להתוויה של **Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)**

חוברת זו ניתנה לך כחלק מתוכנית הכשרת רופאים ורופאות

לרישום טיפול מונע ל- HIV טרום חשיפה (PrEP)

מטרת התוכנית הינה הכשרת רופאים לרשום טיפול מונע טרום חשיפה (PrEP) לאנשים שנמצאים בסיכון גבוה להדבקה, לעקוב אחר הטיפול ולסייע במניעת HIV ומחלות אחרות המועברות במגע מיני.

אמטריביר טבע המכיל את החומרים הפעילים **emtricitabine/tenofovir**
disoproxil fumarate מותווה בין היתר כטיפול קדם חשיפתי מונע ל- HIV-1 (PrEP) להורדת הסיכון להדבקה ב- HIV-1 במטופלים עם סיכון גבוה להדבקה.

להלן עיקרי הדברים:

- יש להשתמש בתכשיר להתוויה של PrEP על מנת להוריד את הסיכון להדבקה בנגיף ה-HIV אך ורק במטופלים אשר נבדקו לנשאות ונמצאו שליליים טרם תחילת הטיפול וכן, בבדיקות חוזרות אשר יעשו במרווחים תכופים ולפחות כל 3 חודשים.
- יש להשתמש בתכשיר רק כחלק מתוכנית מניעתית כוללת, מאחר והתכשיר אינו תמיד יעיל במניעת הדבקה של HIV-1.
- מוטציות עמידות התגלו במטופלים בעלי רמות HIV-1 מתחת לסף הגילוי אשר נטלו את התכשיר בלבד ללא תכשיר אנטי ויראלי נוסף. על כן יש להקפיד על הנחיות המתן והמעקב המפורטות בהמשך.
- התוכניות המניעתית עבור טיפול מונע טרום חשיפה (PrEP) תכלול וידוא של היענות המטופל לטיפול, להתנהגות מינית בטוחה ולמעקב סדיר.
- המעקב אחר המטופל יכולול בדיקת HIV-1, ביצוע בדיקות למחלות מין, הפטיטיס מסוג B (HBV), הפטיטיס מסוג C (HCV), תפקודי כליות, המצאות חלבון בשתן ותשאול אודות תופעות לוואי.
- אין להתחיל טיפול או להמשיך טיפול בתכשיר אם מופעים סימנים ו/או סימפטומים של זיהום אקוטי של HIV. יש להשהות את תחילת הטיפול לפחות בחודש אחד עד לוודא מחדש של סטאטוס HIV-1 שלילי.
- קיימת חובת היענות מרבית והצמדות למשטר המינון. יש להנחות את המטופל להיענות מקסימלית למשטר המינון המומלץ, אשר הינו טבליה אחת פעם ביום, כל יום.
- התכשיר אינו מומלץ במטופלים עם תפקודי כליות של $CrCl < 60 \text{ mL/min}$
- במקרה של מטופל עם תפקודי כליות של $CrCl < 80 \text{ mL/min}$ יש לרשום את התכשיר רק כאשר התועלת עולה על הסיכון. במקרה שכזה, יש לנטר את תפקוד הכליות באופן קבוע.

קריטריונים מסייעים לזיהוי מטופל בסיכון גבוה להדבקה ב-HIV

על מקבל PrEP לעמוד בקריטריונים א' וב':

א. בן/בת זוג לנשאי HIV שאינם נוטלים טיפול אנטי רטרו-ויראלי (ART) או שההיענות שלהם לטיפול ART נמוכה

או

גברים המקיימים יחסי מין עם גברים

ב. ולפחות אחד מאלה:

- אי שימוש או שימוש לא עקבי בקונדום ביחסי מין מזדמנים לאחרונה
- אבחנה של מחלת מין אחת או יותר לאחרונה
- שימוש במין למטרות רווח
- שימוש בסמים או אלוהול לפני או/ו במהלך קיום יחסי מין ללא קונדום, לאחרונה
- קיום יחסי מין עם בן/בת זוג בעל סטטוס לא ידוע לנשאות HIV העונה לאחד מהקריטריונים שצוינו לעיל

שיח פתוח לא שיפוטי כלפי פרקטיקות מיניות ונטייה מינית

על מנת להיטיב את התקשורת עם המטופל/ת, דבר שיבטיח בתורו מעקב רפואי ראוי אחר המטופל/ת הנוטל/ת טיפול PrEP, חשוב לנהל שיח פתוח ולא שיפוטי בנוגע לפרקטיקות מיניות, לרבות בין בני אותו המין.

הסיכון להתפתחות עמידות לנגיף HIV-1 במטופלים נשאים אשר לא אובחנו

- התכשיר, להתוויה של PrEP הינו קונטרה אינדיקציה במטופלים אשר סטטוס הנשאות ל- HIV-1 הינו חיובי או שאינו ידוע.
- יש לרשום את התכשיר אך ורק למטופלים אשר נבדקו ונמצאו שליליים.
- התכשיר כאשר נלקח ללא אמצעי נוסף, אינו מהווה משטר **טיפול** מלא לזיהום ב HIV-1. מוטציות עמידות ל- HIV-1 התגלו במטופלים לא מאובחנים אשר נטלו את התכשיר בלבד, ללא תכשיר אנטי ויראלי נוסף. על כן, יש להקפיד על הנחיות המתן והמעקב המפורטות בחוברת זו והעלון לרופא של התכשיר.

לפני התחלת הטיפול בתכשיר להתוויה של PrEP

- חובה לוודא סטאטוס HIV-1 שלילי תוך שימוש בבדיקה משולבת של אנטיגן / נוגדנים.
- במידה ומופיעים סימפטומים של זיהום ויראלי אקוטי וקיים חשד לחשיפה ל-HIV בחודש האחרון, יש להשהות את תחילת הטיפול לפחות בחודש אחד עד לוודא מחדש של סטאטוס HIV-1 שלילי.
- בביקור הראשון במרפאה יוסבר למטופל על המסגרת הבלעדית בה יינתן התכשיר להתוויה זו ואת הבדיקות אשר תידרשנה במהלך השימוש בתכשיר. יש לוודא כי המטופל מסכים למסגרת זו.

במהלך הטיפול בתכשירים להתוויה של PrEP

- יש לוודא סטאטוס נשאות שלילי ל-HIV-1 בבדיקות חוזרות אשר יעשו במרווחים תכופים ולפחות כל 3 חודשים.
- כמו כן, יבוצעו בדיקות למחלות מין, HCV, HBV, תפקודי כליות, חלבון בשתן ותשאול אודות תופעות לוואי. תדירות הבדיקות מצויינות בטבלה המצורפת.
- במידה ומופיעים סימפטומים של זיהום ויראלי אקוטי וקיים חשד לחשיפה ל-HIV יש להפסיק את הטיפול בתכשיר עד לוודא מחדש של סטאטוס HIV-1 שלילי.

יש להשתמש בתכשיר כחלק מתוכנית מניעתית כוללת

- במקביל לשימוש בתכשיר יש להשתמש באמצעים אחרים למניעת הדבקה ולהקפיד על התנהגות מינית בטוחה, מאחר והתכשיר אינו יעיל ב-100% במניעת הדבקה.
- התכשיר, כאשר נלקח ללא אמצעי נוסף, אינו מהווה משטר מניעתי מלא להדבקה ב-HIV-1.
- יש ליעץ למטופלים על התנהגות מינית בטוחה אשר תכלול:
 - שימוש בקונדום באופן עקבי
 - מעקב אחרי סטאטוס HIV-1 עבור המטופל ובני/בנות זוג.
 - בדיקות תכופות אחר מחלות מין ובדגש על עגבת, זיבה וקלמידיה.

החשיבות להיענות מקסימלית למשטר המינון המומלץ של התכשיר

- המינון המומלץ לנטילת התכשיר הינו טבליה אחת ביום, כל יום.
- קיימת חובת היענות מירבית והצמדות למשטר המינון כאשר יעילות התכשיר בהורדת הסיכון להדבקה ב HIV-1. הינו בקורלציה הדוקה להיענות מקסימלית לנטילת התכשיר דבר אשר מתבטא בבדיקת רמות התרופה בדם.

מידע בטיחותי אודות התכשיר

לפני התחלת השימוש, יש לתת הסבר למטופל על תופעות הלוואי האפשריות לתכשיר, על סימנים וסימפטומים של תופעות הלוואי ועל דרכי מניעה וטיפול.

1. תופעות לוואי כלייתיות:

- כשל כלייתי, ירידה בתפקודי הכליות, עליה ברמות קריאטינין, היפופספטמיה, פגיעה טובולרית (כולל סנדרום פנקוני) דווחו עם השימוש בחומר הפעיל **tenofovir disoproxil fumarate** אשר הינו מרכיב בתכשיר.
- יש להעריך את פינוי הקריאטינין (**CrCl**) בכל המטופלים קודם רישום התכשיר.
 - במטופלים ללא גורמי סיכון לפניעה כלייתית יש להעריך את פינוי הקריאטינין ורמות פוספאט לאחר 2-4 שבועות ולאחר מכן, כל 3 חודשים. לאחר 3 חודשי טיפול ניתן יהיה להעריך תפקוד כלייתי כל שלושה עד שישה חודשים.
 - במטופלים עם גורמי סיכון לפניעה כלייתית יש לנטר את התפקוד הכלייתי באופן הדוק יותר.
 - מקרים של כשל כלייתי אקוטי דווחו במטופלים נשאים ל- HIV-1 בעלי גורמי סיכון לכשל כלייתי אשר טופלו עם התכשיר בשילוב עם מינון גבוה או מספר תרופות
- ממשפחת **non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)** במידה והתכשיר ניתן בשילוב עם תכשירים ממשפחת ה- NSAID, יש לנטר את תפקודי הכליות בהתאם. יש להימנע ממתן התכשיר במקביל או לאחר שימוש בתרופות נפרוטוקסיות. במידה ולא ניתן להימנע מהשילוב, יש לנטר באופן שבועי את התפקוד הכלייתי.
- אין לרשום את התכשיר למטופלים עם פינוי קריאטינין של מתחת ל- 60 mL/min .
 - יש לרשום את התכשיר למטופלים עם פינוי קריאטינין של מתחת ל- 80 mL/min רק במידה והתועלת עולה על הסיכון הפוטנציאלי.
 - במידה ובמהלך הטיפול מתרחשת ירידה ברמות פוספאט של מתחת ל- 1.5 mg/dL (0.48 mmol/L) או ירידה בפינוי הקריאטינין אל מתחת ל- 60 mL/min , יש להעריך מחדש את תפקוד הכליות בתוך שבוע כולל רמות גלוקוז ואשלגן בדם ורמות גלוקוז בשתן.
 - יש לשקול את הפסקת הטיפול במקרה של ירידה בתפקודי הכליות מתחת ל- 60 mL/min (ירידה בסרום פוספאט מתחת ל- 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L)).
- או במקרה של ירידה פרוגרסיבית בלתי מוסברת בתפקודי הכליות.

2. שינויים בעצמות

ירידה בצפיפות העצם נצפתה במטופלים אשר נטלו את התכשיר. במידה וקיים חשד לכך, יש צורך בהתייעצות מתאימה עם מומחה.

3. זיהום בהפטיטיס B (HBV)

קיים סיכון להתפרצות אקוטית חמורה של הפטיטיס במצב בו מטופלים חיוכים להפטיטיס B מפסיקים את הטיפול בתכשיר.

כתוצאה מכך,

- יש לבדוק סטאטוס הדבקה ב-HBV בכלל המטופלים לפני תחילת הטיפול.
- למטופלים שלילים ל-HBV יש להציע חיסון לפני תחילת הטיפול.
- יש לנטר מטופלים נשאים ל-HBV אשר מפסיקים טיפול בתכשיר, במעקב קליני ומעבדתי למשך מספר חודשים לפחות לאחר הפסקת הטיפול.

4. חמצת לקטית

חמצת לקטית, אשר לרוב נקשרה עם מחלת כבד שומני (hepatic steatosis), דווחה בשימוש של אנלוגים נוקלאוטידים. לרוב, התופעה מתרחשת מספר חודשים לאחר תחילת הטיפול.

- סימנים מוקדמים כוללים תסמינים במערכת העיכול (בחילה, הקאה וכאב בטן), חולי בלתי מוסבר, איבוד תיאבון, ירידה במשקל תסמינים נשימתיים (נשימה מהירה ואו עמוקה) או סימנים נוירולוגיים (כולל חולשה מוטורית).
- לתופעה זו קיימת שכיחות גבוהה של תמותה והיא נקשרה עם פנקראטיטיס, כשל כבדי או כלייתי. אם קיימת עליה בחומצה לקטית (hyperlactataemia), חמצת מטאבולית/לקטית, הגדלת כבד פרוגרסיבית או עליה מהירה באנזימי הכבד מסוג ALT (aminotransferase) יש להפסיק את הטיפול בתכשיר.
- יש לעקוב באופן הדוק אחרי מטופלים הנמצאים בסיכון גבוה לחמצת לקטית.
 - יש להזהר במתן התכשיר למטופלים (ובמיוחד מטופלות עם השמנת יתר) הסובלים מהגדלת כבד, הפטיטיס ו/או גורמי סיכון נוספים למחלת כבד וכבד שומני הכוללים גם צריכת תרופות ושתיית אלכוהול.
 - מטופלים עם הפטיטיס C, אשר מטופלים עם Alpha interferon ו-Ribavirin נמצאים בסיכון גבוה במיוחד.

5. שימוש בתכשיר בהריון:

המידע אודות בטיחות השימוש בהריון מוגבל, אך אינו מצביע על היווצרות מומים או רעילות לעובר. על כן יש להעריך סיכון פוטנציאלי מול תועלת בנטילת התכשיר תוך מעקב מתאים.

6. שימוש בתכשיר בהנקה

התרופה מופרשת לחלב אם אך לא ברור מהי ההשפעה הקלינית על התינוק. אי לכך, אין להניק בזמן נטילת התכשיר.

למידע נוסף אודות התכשיר והתוויה של טיפול מונע ל- HIV טרום חשיפה (PrEP) יש לעיין בעלון לרופא.

דיווח תופעות לוואי:

יש לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות. ניתן לעשות זאת באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות:
www.health.gov.il או ע"י כניסה לקישור:

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

או לחברת TEVA לדוא"ל Safety.israel@teva.co.il

טבלת בדיקות ומועדים לביצוען

שיירות רפואי	תדירות
ביקור רופא	לפני תחילת טיפול וכל שלושה חודשים במהלכו
<ul style="list-style-type: none"> קבלת מידע על כלל התכשירים אותם נוטל המטופל והערכת אינטראקציות בין תרופתיות תשאול אודות תופעות לוואי 	לפני תחילת הטיפול. הערכה ותשאול נוסף לפחות כל שלושה חודשים לאחר תחילת הטיפול. תשאול נוסף מומלץ לאחר חודש מתחילת הטיפול.
הערכת תפקודי כליות: קראטינין. הערכת פינוי קראטינין, רמות פוספאט וחלבון בשתן	קראטינין לפני תחילת הטיפול, לאחר 2-4 שבועות, ו- 3 חודשים לאחר תחילת הטיפול. לאחר 3 חודשי טיפול ניתן יהיה להעריך תפקוד כלייתי כל שלושה עד שישה חודשים.
בדיקת ELISA/EIA - HIV / בדיקה מהדור הרביעי או ה"דור האחרון" המאושר* אשר מבוצעת על ידי מעבדה מוכרת על ידי משרד הבריאות *בהתאם לחוזר מנכ"ל 8/13 בנושא הנחיות לביצוע בדיקות לאבחון נשאות HIV . יוני 2013	לפני תחילת טיפול וכל שלושה חודשים במהלכו
בדיקות מחלות מין (עגבת, זיבה וכלמידה)	לפני תחילת טיפול ואחת לשישה חודשים בהעדר סימפטומים קליניים
סרולוגיה להפטיטיס B: <ol style="list-style-type: none"> HBsAb HBcAb (Hepatitis B core Antibody) total, IgG and IgM HBsAg (Hepatitis B surface Antigen) 	לפני תחילת טיפול מטופל שלא חוסן (HBsAb) (NEGATIVE) - להפנות לקבלת חיסון. בדיקות 2.3: עבור מטופל שלא חוסן, באופן תקופתי במהלך הטיפול בהעדר סימפטומים קליניים.
סרולוגיה להפטיטיס C: Hepatitis C Ab	לפני תחילת טיפול ובאופן תקופתי בהעדר סימפטומים קליניים