



VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

til forskrivende leger om Truvada® ved indikasjonen pre-eksposisjonell profylakse (PrEP)

Truvada (emtricitabin/tenofoviridisoproksil) er indisert for pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for at voksne og ungdommer får overført HIV-1 seksuelt. Denne indikasjonen er basert på kliniske studier hos menn som har sex med menn (MSM) med høy risiko for HIV-1-infeksjon, og hos menn og kvinner i heteroseksuelle parforhold der den ene er HIV-positiv og den andre ikke.

Sikkerhetsinformasjon  Etter krav fra Statens legemiddelverk

Viktig informasjon om bruk av Truvada som PrEP:

- Truvada skal bare brukes for å redusere risikoen for å bli smittet av HIV-1 til personer som er bekreftet HIV-negative. Personer skal testes regelmessig for å bekrefte at de fortsatt er HIV-negative (f.eks. minst hver 3. måned) ved hjelp av en kombinert antigen/antistofftest mens de tar Truvada som PrEP.
- HIV-1-resistente mutasjoner har forekommet hos personer med uoppdaget HIV-1-infeksjon som bare tok Truvada.
- Truvada skal bare brukes som en del av en omfattende forebyggende strategi fordi Truvada ikke alltid er effektivt for å forhindre HIV-1-smitte.
- Ikke start (eller gjenoppta) Truvada som pre-eksposisjonell profylakse hvis tegn eller symptomer på akutt HIV-1-infeksjon er tilstede, med mindre negativ infeksjonsstatus er bekreftet.
- Ikke-HIV-1-infiserte personer må rådes med jevne mellomrom til å være nøye med å etterleve den anbefalte doseringsplanen for Truvada. Truvada skal ikke forskrives til ikke-HIV-1-infiserte voksne med estimert kreatininclearance (CrCl) under 60 ml/min, og Truvada skal bare brukes hos voksne med CrCl < 80 ml/min dersom de mulige fordelene anses for å veie opp for de mulige risikoene.
- Nyrefunksjonen skal overvåkes regelmessig hos alle personer ved bruk av Truvada som PrEP.

Viktig tilleggsinformasjon for bruk av Truvada som PrEP hos ungdom:

- Bruk av Truvada som PrEP hos ungdom skal vurderes grundig på individuelt grunnlag, inkludert vurdering av kompetanse, personens forståelse av behovet for etterlevelse for at Truvada skal være effektivt som PrEP og risikoen for å få andre seksuelt overførte infeksjoner.
- Etterlevelse hos ungdom og unge voksne er vist å være lavere enn hos eldre voksne. Det foreligger ingen data på bruk av PrEP hos unge jenter. Det finnes et påminnelsekort til hjelp for etterlevelse hos både voksne og ungdom.
- Ved hvert besøk bør personene evalueres på nytt for å bestemme om de fremdeles har høy risiko for HIV-1-infeksjon. Risikoen for HIV-1-infeksjon bør veies opp mot potensialet for nyre- og benefekter ved langsiktig bruk av Truvada.
- Truvada bør ikke brukes hos ungdom med nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 90 ml/min/1,73m²).

Faktorer som kan bidra til å identifisere personer med høy risiko for å bli smittet av HIV-1:

- Har partner(e) med kjent HIV-1-infeksjon som ikke står på antiretroviral behandling
- Er seksuelt aktive i et område eller i et sosialt nettverk med høy prevalens og oppfyller ett eller flere av følgende kriterier:
 - Varierende eller ingen kondombruk
 - Diagnostisert med en seksuelt overførbart infeksjon
 - Bytte av sex mot tjenester (som penger, mat, husly eller legemidler/narkotika)
 - Bruk av illegale stoffer eller alkoholavhengighet
 - Fengsling
 - Partner(e) med ukjent HIV-1-status med en av faktorene nevnt over

Risiko for utvikling av HIV-1 legemiddel-resistens hos personer med udiagnostisert HIV-1-infeksjon

Truvada ved en PrEP-indikasjon er kontraindisert hos personer med ukjent eller positiv HIV-1-status.

- Bruk Truvada for å redusere risikoen for å bli smittet av HIV-1 bare hos personer som det er bekreftet at er HIV-negative. Truvada alene utgjør ikke et komplett behandlingsregime for HIV-1-infeksjon, og HIV-1-resistenssubstitusjoner kan oppstå hos personer med uoppdaget HIV-1-infeksjon som kun tar Truvada.
- Før oppstart med Truvada som PrEP:
 - Bekreft negativ HIV-1 test ved hjelp av en kombinert antigen/antistofftest.
 - Hvis kliniske symptomer som svarer til akutt virusinfeksjon er tilstede og det mistenkes nylige (< 1 måned) eksponeringer for HIV-1, utsett oppstart med Truvada ved en PrEP-indikasjon i minst 1 måned og bekreft HIV-1-statusen på nytt.
- Ved bruk av Truvada som PrEP:
 - Screen for HIV-1-infeksjon regelmessig (f.eks. minst hver 3. måned) ved hjelp av en kombinert antigen/antistofftest.
 - Hvis symptomer som svarer til akutt HIV-1-infeksjon utvikles etter en mulig eksponeringsepisode, skal Truvada seponeres til negativ infeksjonsstatus er bekreftet.

Bruk Truvada som PrEP bare som en del av en omfattende forebyggende strategi

Truvada skal brukes ved en PrEP-indikasjon bare som del av en samlet strategi for å forhindre HIV-1-infeksjon, inkludert bruk av andre tiltak for å forhindre HIV-1, som praktisering av sikker sex, fordi Truvada ikke alltid er effektivt for å forhindre HIV-1-infeksjon.

- **Informér ikke-HIV-1-infiserte personer med høy risiko om praktisering av sikker sex, inkludert:**
 - Konsekvent og riktig bruk av kondomer
 - Kjennskap til sin egen og partneren(e)s HIV-1-status
 - Regelmessig testing for andre seksuelt overførbare infeksjoner som kan bidra til HIV-1-overføring (f.eks. syfilis og gonoré).

Viktigheten av nøye overholdelse av den anbefalte doseringsplanen

Det er en sterk sammenheng mellom Truvadas effektivitet ved en PrEP-indikasjon i å redusere risikoen for å bli smittet med HIV-1-infeksjon og overholdelse, som demonstrert ved målbare legemiddelnivåer i blod.

- Den anbefalte dosen av Truvada hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre, som veier minst 35 kg, er én tablett, én gang daglig.
- Alle ikke-HIV-1-infiserte personer med høy risiko som tar Truvada ved en PrEP-indikasjon skal hyppig rådes til å være nøye med å overholde den anbefalte doseringsplanen for Truvada for å redusere risikoen for å bli smittet med HIV-1-infeksjon. Det anbefales også at personer legger inn en påminnelse på mobiltelefonen eller noe annet som kan varsle når det er tid for å ta Truvada.

Truvada-relatert nyretoksisitet

Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoproksilfumarat (TDF), en komponent i Truvada.

- Vurder estimert kreatininclearance (CrCl) hos alle personer før forskrivning av Truvada.
- Hos personer uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon, bør nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) også kontrolleres etter to til fire ukers bruk, etter tre måneders bruk og deretter hver tredje til sjette måned. Hos personer med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.
- Unngå bruk av Truvada sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av Truvada og nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.
- Tilfeller av akutt nyresvikt har blitt rapportert etter start av en høy dose eller flere ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) hos HIV-1-infiserte pasienter behandlet med tenofovirdisoproksilfumarat og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom Truvada administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Voksne som tar Truvada som PrEP:

- **Ikke forskriv Truvada som PrEP til voksne med estimert CrCl under 60 ml/min.**
- Truvada skal bare brukes hos personer med CrCl < 80 ml/min dersom de mulige fordelene anses for å veie opp for de mulige risikoene.
- Hvis serumfosfatnivået er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 60 ml/min hos en person som får Truvada som PrEP, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen.
- Seponering av Truvada bør vurderes hos personer med redusert kreatininclearance på < 60 ml/min eller reduksjon i serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).
- Seponering av Truvada bør også vurderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Ungdom som tar Truvada som PrEP:

- **Truvada bør ikke brukes hos ungdom med nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$).**
- Det finnes ingen data på langsiktige nyreeffekter av Truvada ved bruk til PrEP hos ikke-HIV-1-infiserte ungdom. Dessuten kan reversibiliteten av nyretoksisitet etter seponering av Truvada som PrEP ikke helt bekreftes.
- Ved hvert besøk bør personene evalueres på nytt for å bestemme om de fremdeles har høy risiko for HIV-1-infeksjon. Risikoen for HIV-1-infeksjon bør veies opp mot potensialet for nyreeffekter ved langsiktig bruk av Truvada.
- Hvis serumfosfat er $< 3,0 \text{ mg/dl}$ ($0,96 \text{ mmol/l}$), bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen.
- Hvis nyreavvik mistenkes eller påvises, skal konsultasjon med en nefrolog foretas for å overveie seponering av behandlingen.
- Seponering av Truvada bør også vurderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Benefekter

Voksne som tar Truvada som PrEP:

- Små reduksjoner i benmineraltetthet (BMD) er sett hos ikke-HIV-1-infiserte personer som fikk Truvada.
 - Hvis benavvik mistenkes hos ikke-HIV-1-infiserte voksne som tar Truvada som PrEP, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

Ungdom som tar Truvada som PrEP:

- Truvada kan forårsake en reduksjon i BMD, og virkningene av endringer i BMD forbundet med Truvada på benhelse på lengre sikt og framtidig frakturrisiko er usikre. Ved hvert besøk bør personene evalueres på nytt for å bestemme om de fremdeles har høy risiko for HIV-1-infeksjon. Risikoen for HIV-1-infeksjon bør veies opp mot potensialet for benefekter ved langsiktig bruk av Truvada.
 - Hvis benavvik påvises eller mistenkes hos ungdom, skal konsultasjon med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretas.

HBV-infeksjon

Det er risiko for alvorlig akutt forverring av hepatitt når personer med hepatitt B-infeksjon slutter å bruke Truvada. Som følge av dette anbefales det at:

- Alle personer testes for tilstedeværelse av HBV før oppstart med Truvada
- Personer som ikke er infisert med HBV tilbys vaksinerings
- Personer som er infisert med HBV som seponerer Truvada overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter avsluttet behandling.

Bruk av Truvada ved en PrEP-indikasjon under graviditet

Balansen mellom risikoene og fordelene for kvinner som kan være gravide eller kan ønske å bli gravide skal evalueres, hvis aktuelt. Forskrivende leger oppfordres til å inkludere kvinner som eksponeres for Truvada som PrEP under graviditet i Antiretroviralt graviditetsregister (Antiretroviral Pregnancy Registry) på www.apregistry.com. Hensikten med registeret er å oppdage eventuelle vesentlige teratogene effekter som omfatter antiretrovirale midler som gravide kvinner eksponeres for.

For mer informasjon om Truvada og dets indikasjon som PrEP, se preparatomtalen som kan søkes opp på <https://www.legemiddelsok.no/>.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonssenter (RELIS). Meldeskjema finnes på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema