

החברת אושרה בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך ספטמבר 2023

חברת מידע בטיחותי עבור צוותים רפואיים אודות השימוש בטרובדה[®] (Truvada[®]),

המכילה אמטריציטבין / טנופוביר דיסופרוקסיל פומרט,
להתוויה של טיפול מונע טרום חשיפה (PrEP) לזיהום
HIV-1



הוועד למלחמה באיידס
ISRAEL AIDS TASK FORCE

TVD-HCP-HEB- v03-10-2023

IL-TVD-0001



חוברת זו ניתנה לך כחלק מתוכנית הכשרת רופאים ורופאות לטיפול מונע טרום חשיפה (PrEP)

מטרת התוכנית הינה הכשרת רופאים ורופאות לרשום PrEP לאנשים שנמצאים בסיכון להדבקה ב-HIV-1, לנטר אחר אנשים הנוטלים את התכשיר ולייע להם במניעת הדבקה ב-HIV-1 ומחלות אחרות המועברות במגע מיני. טרובדה® מכילה את החומרים הפעילים אמטריציטבין / טנופוביר דיסופרוקסיל פומרט, ומותווית בשילוב עם התנהלות בטוחה יותר ביחסי מין על מנת ש-PrEP יפחית את הסיכון להדבקה ב-HIV-1 באנשים עם סיכון גבוה להדבקה.

להלן עיקרי הדברים:

- יש להשתמש בטרובדה® להתוויה של PrEP על מנת להפחית את הסיכון להדבקה ב-HIV-1 אך ורק באנשים שנבדקו ל-HIV-1 ונמצאו שליליים טרום התחלת PrEP. במהלך טיפול ממושך בטרובדה® יש להיבדק לפחות כל 3 חודשים על מנת לוודא שהמשתמש נותר שלילי ל-HIV-1.
- יש להשתמש בטרובדה® רק כחלק מתוכנית מניעתית כוללת, מאחר והתרופה לא תמיד יעילה במניעת הידבקות ב-HIV-1.
- התוכנית המניעתית ל- PrEP תכלול מעקב שגרתי אחר הנוטלים תכשיר זה, במטרה לקדם הסברה בנוגע לחשיבות ההקפדה על משטר המינון המומלץ בטרובדה®, ולעודד התנהלות מינית בטוחה יותר. המעקב יתבצע על ידי הרופא הרושם במסגרת ביקורים שגרתיים אצל הרופא.
- המעקב צריך לכלול בדיקות להדבקה ב-HIV-1, בדיקות למחלות המועברות במגע מיני (הכוללים עגבת, קלמידיה, זיבה), בדיקות להפטיטיס מסוג B (HBV), הפטיטיס מסוג C (HCV), בדיקות תפקודי כליות והימצאות חלבון בשתן וכן תשאול אודות תופעות לוואי.
- טרובדה® בלבד אינה מהווה משטר טיפול שלם לטיפול בזיהום ב-HIV-1, ומוטציות עמידות לטיפול של HIV-1 הופיעו באנשים עם זיהום ב-HIV-1 מתחת לסף הגילוי (undetected), אשר נטלו טרובדה® בלבד. אין להתחיל או להמשיך ליטול טרובדה® אם מופיעים סימנים ו/או תסמינים של זיהום חריף ב-HIV-1. יש לדחות את התחלת טרובדה® להתוויית ה-PrEP לפחות בחודש אחד, עד לידוא סטטוס שלילי ל-HIV-1. יש להתחיל את הטיפול רק לאחר וידוא הסטטוס השלילי ל-HIV-1.

- הקפדה על משטר המינון המומלץ היא הכרחית. יש להנחות את המשתמשים בטרובדה® להתווית ה-PrEP על החשיבות של נטילת טרובדה® במינון המומלץ, שהינו טבלייה אחת פעם ביום, כל יום.
- טרובדה® אינה מומלצת לאנשים עם תפקודי כליה של $CrCl < 60$ ml/min.
- מקרה של אדם עם $CrCl < 80$ ml/min בבדיקת תפקודי כליות, יש לרשום טרובדה® רק אם התועלת עולה על הסיכון. במקרה כזה, יש לנטר את תפקוד הכליות באופן קבוע.

טרובדה® ל-PrEP מותווה לאנשים שעומדים בקריטריונים א' ו-ב', כדלקמן:

(קריטריונים המסייעים לזיהוי אנשים בסיכון גבוה לזיהום ב-HIV-1)

א. בני/בנות זוג של אנשים שחיים עם זיהום ב-HIV אשר אינם נוטלים טיפול אנטירטרוויראלי (ART) או היענות שלהם לטיפול אנטירטרוויראלי היא נמוכה.

א

גברים המקיימים יחסי מין עם גברים.

ב. ולפחות אחד מהבאים:

- אי שימוש או שימוש לא עקבי בקונדומים ביחסי מין מזדמנים
- אנשים שאובחנו לאחרונה כחולים/ות במחלה אחת או יותר המועברת במגע מיני.
- שימוש במין למטרות רווח כספי.
- שימוש בסמים או באלכוהול לפני ו/או במהלך יחסי מין ללא שימוש בקונדום.
- קיום יחסי מין עם בן/בת זוג בעל סטטוס HIV לא ידוע, העונה על אחד מהקריטריונים שצוינו לעיל,
- או שלא ידוע אם הוא/היא עומד/ת בקריטריונים אלה.

שיח פתוח ולא שיפוטי על התנהגויות מיניות ונטייה מינית

על מנת לשפר את התקשורת והמעקב ההולם עם אנשים שעשויים להפיק תועלת מ-PrEP, חשוב לנהל שיח פתוח ולא שיפוטי בנוגע להתנהלות מינית, לרבות בין בני/בנות זוג מאותו המין.

הסיכון להתפתחות עמידות של HIV-1 באנשים עם HIV שלא אובחנו תחת הטיפול בתכשיר

- אין להשתמש בטרובדה® בהתוויה ל-PrEP באנשים שמצב ה-HIV-1 שלהם הוא חיובי או בלתי ידוע.
- יש לרשום טרובדה® רק לאנשים שנבדקו ונמצאו שליליים.

- טרובדה® בלבד אינה מהווה משטר טיפולי שלם לטיפול בזיהום ב-HIV-1. מוטציות עמידות של HIV-1 התגלו באנשים לא מאובחנים שנטלו טרובדה® בלבד, ללא טיפול אנטירטוויראלי נוסף. לכן, יש להקפיד למלא אחר ההנחיות לנטילת הטיפול ואת הנחיות המעקב המפורטות בחוברת זו ובעלון לרופא של טרובדה®.

לפני התחלת טיפול בטרובדה® להתוניה של PrEP

- חובה לוודא סטטוס שלילי ל-HIV-1 בבדיקה משולבת של אנטיגן / נוגדנים.
- אם מופיעים תסמינים של זיהום נגיפי חריף וקיים חשד לחשיפה ל-HIV בחדש האחרון, יש לדחות את תחילת הטיפול ב-PrEP לפחות בחודש אחד, עד לוודא מחדש של סטטוס HIV-1 שלילי.
- בביקור הראשון במרפאה יש להסביר למועמד/ת לטיפול את המסגרת הייחודית בה טרובדה® תינתן ואת הבדיקות שתידרשנה במהלך השימוש בה. יש לוודא שהמועמד/ת מסכים/מה לדרישות אלה.

במהלך השימוש בטרובדה® להתוניה של PrEP

- יש לוודא סטטוס HIV-1 שלילי בבדיקות חוזרות במרווחים תכופים, לפחות כל 3 חודשים.
- כמו כן, יש לבצע בדיקות למחלות המועברות במגע מיני ולהפטיטיס מסוג B ו-C, בדיקות של תפקודי כליות, חלבון בשתן ותשאול אודות תופעות לוואי. תדירות הבדיקות מופיעה בטבלה מטה.
- אם מופיעים תסמינים של זיהום נגיפי חריף וקיים חשד לחשיפה ל-HIV, יש להפסיק את הטיפול בטרובדה® עד לוודא סטטוס שלילי ל-HIV-1.

יש להשתמש בטרובדה® כחלק מתוכנית מניעתית כוללת

- טרובדה® בלבד אינו משטר טיפול מלא בזיהום ב-HIV ואינו מגן מפני זיהומים במחלות אחרות המועברות במגע מיני. ולכן, במקביל לשימוש בטרובדה®, יש לנקוט באמצעים נוספים למניעת הדבקה ב-HIV-1, התנהלות מינית בטוחה (או עידוד להתנהלות מינית בטוחה).
- יש ליעץ למשתמשים על התנהלות מינית בטוחה, הכוללת:
 - שימוש בקונדומים באופן קבוע.
 - מעקב אחרי סטטוס ה-HIV-1 במטופלים ובני/בנות זוגם/ן.
 - בדיקות תכופות של מחלות המועברות במגע מיני, ובמיוחד עגבת, זיבה וכלמידיה.
 - לא לחלוק מחטים, מזרקים או ציוד רפואי אחר.

החשיבות של הקפדה על משטר המינון המומלץ של טרובדה®

- המינון המומלץ של טרובדה® הינו טבלייה אחת ביום, כל יום. יעילותה של טרובדה® להתוניה PrEP בהפחתת הסיכון להידבקות ב-HIV-1 קשורה באופן הדוק להיענות למשטר הטיפול, כפי שהוכח בבדיקות של רמות התרופה בדם הניתנות למדידה.

משתמשי טרובדה® להתוויית PrEP לא נגועים, צריכים לקבל ייעוץ על ידי הרופא הרושם במרווחי זמן תכופים על הקפדה על משטר המינון המומלץ בטרובדה® כדי להפחית את הסיכון להדבקתם ב-HIV-1.

מידע על הבטיחות של טרובדה®

סקירה מלאה של תופעות הלוואי של התרופה נמצאת בעלון המקומי לרופא. לפני תחילת השימוש, יש להסביר למועמד/ת לטיפול את תופעות הלוואי האפשריות, את הסימנים והתסמינים של תופעות הלוואי ואת דרכי המניעה והטיפול.

1. תופעות לוואי כלייתיות:

כשל כלייתי, ירידה בתפקודי הכליות, עלייה ברמות הקראטינין, רמות נמוכות של זרחן ופגיעה טובולרית בכליות (כולל תסמונת פנקוני) דווחו עם שימוש בחומר הפעיל טנופוביר דיסופרוקסיל פומרט שנמצא בטרובדה®.

- יש לבדוק פינוי קראטינין (CrCl) אצל כל מועמד/ת לפני מתן מרשם לטרובדה®.
- עבור אנשים ללא גורמי סיכון לפגיעה כלייתית, ממולץ לנטר את התפקוד הכלייתי (פינוי קראטינין ורמות זרחן) לאחר 2-4 שבועות לטיפול ולאחר 3 חודשים. לאחר 3 חודשי טיפול ניתן לבדוק תפקוד כלייתי כל 3-6 חודשים.
- במשתמשים עם גורמי סיכון לפגיעה כלייתית יש לנטר את התפקוד הכלייתי באופן הדוק יותר.
- דווחו מקרים של כשל כלייתי חריף אצל מטופלים חיוביים ל-HIV-1 בעלי גורמי סיכון לכשל כלייתי שטופלו בטרובדה® בשילוב עם מינונים גבוהים או מנות מרובות של תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs). במידה וטרובדה® ניתנת בשילוב עם תרופה ממשפחת ה-NSAIDs, יש לנטר את תפקודי הכליות בהתאם.
- יש להימנע ממתן טרובדה® ביחד או לאחר שימוש בתרופות הפוגעות בכליות. במידה ולא ניתן להימנע מהשילוב, יש לנטר את התפקוד הכלייתי מדי שבוע.
- אין לרשום טרובדה® לאנשים עם פינוי קראטינין נמוך מ-60 מ"ל לדקה.
- ניתן לרשום טרובדה® לאנשים עם פינוי קראטינין נמוך מ-80 מ"ל לדקה רק אם התועלת עולה על הסיכונים האפשריים.
- אם רמות הזרחן יורדות מתחת ל-1.5 מ"ג לד"ל (0.48 מילימול לליטר) או אם פינוי הקראטינין יורד מתחת ל-60 מ"ל לדקה, יש לבדוק שנית את תפקוד הכליות תוך שבוע, כולל רמות גלוקוז ואשלגן בדם ורמות גלוקוז בשתן.
- יש לשקול הפסקת טיפול במקרים של ירידה בתפקוד הכליות מתחת ל-60 מ"ל לדקה, ירידה ברמת הזרחן מתחת ל-1 מ"ג לד"ל (0.32 מילימול לליטר) או במצב של ירידה מתמשכת ובלתי מוסברת בתפקודי הכליות.

2. שינויים בעצמות

ניתן לקשר בין אנומליות בעצמות, כמו רככת עצמות (אוסטאומלציה), אשר יכולה להתבטא ככאבים מתמשכים או מחמירים בעצמות ולעיתים רחוקות תורמת

להיווצרות שברים, לבין פגיעה טובולרית פרוקסימלית בכליות שנגרמת על ידי טנופוביר דיסופורקסיל.
נצפתה ירידה בצפיפות העצם באנשים שנטלו טרובדה®. במידה וקיים חשד לאנומליות בעצמות, יש צורך בהתייעצות מתאימה עם מומחה/ית.

3. זיהום בדלקת כבד נגיפית מסוג B (HBV)

הבטיחות והיעילות של טרובדה® ל-PrEP באנשים עם הפטיטיס מסוג B או C לא נקבעה.

קיים סיכון להתלקחות חריפה וחמורה של הפטיטיס בנשאי הפטיטיס מסוג B אשר הפסיקו ליטול טרובדה®. לפיכך,

- לפני התחלת טיפול בטרובדה®, יש לבדוק עבור כל מועמד/ת לטיפול האם יש לו/ה הפטיטיס מסוג B.
- לאנשים שליליים להפטיטיס מסוג B ניתן להציע חיסון לפני תחילת הטיפול בטרובדה®.
- אין להפסיק ליטול טרובדה® לנשאי הפטיטיס מסוג B מבלי לשוחח עם הרופא/ה שלהם תחילה. הפסקת טיפול בטרובדה® בחולים/ות אלה עלולה להיות קשורה להתלקחות חריפה וחמורה של ההפטיטיס שלהם/ן. מטופלים עם הפטיטיס מסוג B אשר מפסיקים טרובדה® צריכים להיות במעקב קליני ומעבדתי צמוד במשך מספר חודשים לפחות לאחר הפסקת השימוש בטרובדה®. אם מתאים, ייתכן שיהיה צורך בחידוש הטיפול בהפטיטיס מסוג B. לא מומלץ להפסיק את הטיפול בחולי/ות במחלת כבד מתקדמת או שחמת (צירוזיס), מכיוון שהתלקחות של ההפטיטיס לאחר הטיפול עלולה להוביל למחלת כבד לא-מפוצה.

4. חמצת לקטית (Lactic acidosis)

חמצת לקטית הינה תופעת לוואי נדירה אבל עלולה להיות מסכנת חיים.

חמצת לקטית מופיעה באופן תדיר יותר בנשים, במיוחד בבעלות משקל עודף, ובאנשים עם מחלת כבד. סימנים אפשריים של חמצת לקטית הינם:

- נשימה עמוקה ומהירה.
- ישנוניות.
- בחילות והקאות.
- כאבי בטן.

אנשים עם גורמי סיכון, כגון מחלת כבד לא-מפוצה או שנוטלים במקביל תרופות הידועות כעלולות לגרום לחמצת לקטית, נמצאים בסיכון מוגבר להופעת חמצת לקטית חמורה במהלך השימוש בטרובדה®, כולל תוצאות קטלניות.

5. שימוש בטרובדה® במהלך היריון

המידע אודות בטיחות השימוש בהיריון מוגבל אך אינו מצביע על היווצרות מומים או רעילות לעובר. לכן, יש להעריך את הסיכון האפשרי בהשוואה לתועלת בנטילת טרובדה®, כולל מעקב מתאים.

6. שימוש בטרובדה® במהלך הנקה

התרופה מופרשת בחלב אם, לא ברור מהי ההשפעה הקלינית על התינוק. לכן, יש להימנע מהנקה במהלך נטילת טרובדה®.

למידע נוסף אודות טרובדה® וההתוויה ל-PrEP ל-HIV, יש לעיין בעלון לרופא של התכשיר.

דיווח על תופעות לוואי:

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות:

www.health.gov.il

או ע"י כניסה לקישור:

<https://sideeffects.health.gov.il>

או באמצעות בעל הרישום:

[.Safety_FC@gilead.com](mailto:Safety_FC@gilead.com)

טבלת הבדיקות והמועדים לביצוע

תדירות	השירות הרפואי
לפני תחילת הטיפול וכל 3 חודשים לאחר מכן.	ביקור אצל הרופא/ה
לפני תחילת הטיפול. הערכה ותשאול נוספים כל 3 חודשים לפחות. תשאול נוסף מומלץ לאחר החודש הראשון של הטיפול.	<ul style="list-style-type: none"> ● קבלת מידע על כלל התרופות הניטלות ע"י המועמד/ת לטיפול, כדי להעריך אינטרקציות בין-תרופתיות ● תשאול אודות תופעות לוואי
קראטינין - לפני תחילת הטיפול. יש להעריך את רמות קראטינין ורמות זרחן – 2-4 שבועות ו-3 חודשים לאחר תחילת הטיפול. לאחר 3 חודשי טיפול ניתן להמשיך לבדוק תפקוד כלייתי כל 3-6 חודשים, אם רמות הקראטינין והזרחן נותרות יציבות.	המלצה להערכת תפקודי כליות: פינוי קראטינין, רמות זרחן וחלבון בשתן.
לפני תחילת הטיפול ולאחר מכן כל 3 חודשים לפחות ובמצב של הופעת סימנים או תסמינים של זיהום חריף ב-HIV-1.	בדיקות HIV – ELISA/EIA או בדיקות מהדור הרביעי או ה"בדיקת דור אחרון*" שבוצעה בידי מעבדה מוכרת ע"י משרד הבריאות *בהתאם לחוזר מנכ"ל 8/13: הנחיות לביצוע בדיקות לאבחון נשאות HIV, יוני 2013.
לפני תחילת הטיפול ולאחר מכן באופן תקופתי אם אין תסמינים קליניים.	בדיקות להמצאות מחלות המועברות במגע מיני (עגבת, זיבה וכלמידיה).
לפני תחילת הטיפול. אדם שלא חוסן (HBsAb שלילי) ניתן להפנות לקבלת החיסון. בדיקות 2 ו-3 עבור אדם שלא חוסן - באופן תקופתי במהלך הטיפול אם אין סימנים קליניים.	בדיקות סרולוגיות להפטיטיס מסוג B: 1. HBsAb 2. HBcAb (Hepatitis B core Antibody) - total, IgG and IgM 3. HBsAg (Hepatitis B surface Antigen)
לפני תחילת הטיפול ובאופן תקופתי במהלך הטיפול, אם אין סימנים קליניים.	בדיקות סרולוגיה להפטיטיס מסוג C: Hepatitis C Ab



גילייד סיאנסז ישראל בע"מ

רח' התרש 4, הוד השרון פארק העסקים,
ת.ד. 6090 הוד השרון, 4524075

טל': 09-8802050 www.gileadisrael.co.il IL-TVD-0001 TVD-HCP-HEB- v03-10-2023