

POKYNY PRE ODBORNÝCH ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV PRE RIADENIE LIEČBY A NA ÚPRAVU DÁVKY U DOSPELÝCH PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH TENOFOVIR-DIZOPROXILFUMARÁT

▼ Tento liek je v súčasnosti podrobený ďalšiemu monitorovaniu, čo označuje prítomnosť prevráteného čierneho trojuholníka. To umožní rýchle získavanie nových informácií o bezpečnosti. Prosíme zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky.

U HIV-pozitívnych pacientov je zvýšené riziko poruchy funkcie obličiek, ktoré si vyžaduje sledovanie funkcie obličiek na začiatku liečby aj počas nej.¹ Pre pacientov liečených režimami založenými na tenofovir-dizoproxilfumaráte (TDF) sú špecifické odporúčania podrobne popísané nižšie. Pre Stribild ▼ je k dispozícii samostatná brožúra.

Dôležité body, ktoré treba zvážiť

- ✓ Pred začatím terapie s TDF skontrolujte u všetkých pacientov klírens kreatinínu.
- ✓ Počas terapie s TDF je potrebné pravidelne kontrolovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a hladinu sérových fosfátov) (po 2-4 týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a potom každých 3-6 mesiacov bez renálnych rizikových faktorov) (pozri tabuľku 1).
- ✓ U pacientov s rizikom zhoršenia renálnej funkcie sa vyžaduje častejšie monitorovanie renálnej funkcie.
- ✓ U pacientov so zhoršenou renálnou funkciou sa má TDF používať, len ak potenciálny prínos liečby je vyšší ako potenciálne riziká liečby a dennú dávku TDF môže byť potrebné upraviť (pozri tabuľku 2) alebo môže byť potrebné predĺžiť interval podávania dávky TDF (pozri tabuľku 3).
- ✓ U pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 50 ml/min alebo hladinou sérových fosfátov nižšou ako 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) zvážte prerušenie liečby s TDF. Prerušenie liečby s TDF zvážte aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, keď nebola zistená žiadna iná príčina.
- ✓ Vyvarujte sa súbežného užívania TDF a nefrotoxickej liekov alebo užívania týchto liekov v krátkej dobe po sebe.

Renálny bezpečnostný profil TDF

V klinických štúdiách TDF a v prehľadoch z dohľadu nad bezpečnosťou lieku po uvedení na trh sa zriedkavo vyskytli prípady zlyhania obličiek, zhoršenie renálnej funkcie a proximálnej tubulopatie (vrátane Fanconiho syndrómu). U niektorých pacientov bola proximálna renálna tubulopatia spojená s myopatiou, osteomaláciou (prejavujúcou sa ako bolesť kostí a v niektorých prípadoch prispievajúca k vzniku zlomenín), rabdomyolýzou, svalovou slabosťou, hypokaliémiou a hypofosfatémiou.²⁻⁵

Monitorovanie renálnej funkcie

Odporúčania na monitorovanie renálnej funkcie u pacientov bez renálnych rizikových faktorov pred a po terapii s TDF sú uvedené nižšie v tabuľke 1. U pacientov s rizikom zhoršenia renálnej funkcie je potrebné častejšie monitorovanie renálnej funkcie.

Tabuľka 1: Monitorovanie renálnej funkcie u pacientov bez renálnych rizikových faktorov²⁻⁵

	Pred liečbou s TDF	Počas prvých 3 mesiacoch liečby s TDF*	> 3mesiace liečby s TDF
Frekvencia	na začiatku liečby	Po 2-4 týždňoch a 3 mesiacoch	každých 3-6 mesiacov
Parameter	klírens kreatinínu	klírens kreatinínu a sérové fosfáty	klírens kreatinínu a sérové fosfáty

Ak u ktoréhokoľvek pacienta užívajúceho TDF je hladina sérových fosfátov < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu klesne na hodnotu < 50 ml/min, renálna funkcia sa má opakovane vyhodnocovať v priebehu 1 týždňa vrátane merania hladiny glukózy v krvi, draslíka v krvi a glukózy v moči. Treba tiež zvážiť možnosť prerušenia liečby s TDF u pacientov, u ktorých sa klírens kreatinínu znížil pod 50 ml/min alebo hladina sérových fosfátov klesla na hodnotu < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) alebo v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, keď nebola zistená žiadna iná príčina.^{2,5}

Treba sa vyvarovať užívania TDF súbežne alebo v krátkej dobe po nefrotoxickej liekoch vylučovaných rovnakým mechanizmom; ak je súbežné užívanie nevyhnutné, renálna funkcia sa musí monitorovať v týždenných intervaloch.

Vyššie riziko zhoršenia renálnej funkcie bolo zistené u pacientov užívajúcich TDF v kombinácii s ritonavírom alebo kobistatom podporovaným („boosted“) s inhibítorom proteázy. U týchto pacientov sa vyžaduje dôkladné monitorovanie renálnej funkcie. U pacientov s renálnymi rizikovými faktormi je potrebné dôkladne vyhodnotiť súbežné podávanie TDF s podporovaným inhibítorom proteázy.^{2,5}

Prípady zlyhania obličiek po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) boli hlásené u pacientov liečených s TDF s rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie. Ak sa TDF podáva súbežne s NSAID, je potrebné primerane monitorovať renálnu funkciu.^{2,5}

Použitie u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa má TDF užívať, len ak potenciálny prínos liečby prevažuje nad potenciálnymi rizikami. Pritom sa odporúča dôkladne monitorovať renálnu funkciu. TDF sa vylučuje hlavne cez obličky a expozícia účinkom tenofoviru sa zvyšuje u pacientov s renálnou dysfunkciou. Obmedzené množstvo údajov z klinických štúdií podporuje dávkovanie TDF jedenkrát denne u pacientov s miernym zhoršením renálnej funkcie (klírens kreatinínu 50-80 ml/min). Podávanie granulátu Viread 33 mg/g na dosiahnutie zníženej dennej dávky TDF sa odporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane hemodialyzovaných pacientov tak, ako je uvedené v tabuľke 2. Pre pacientov, ktorí nemôžu užívať granulát Viread 33 mg/g, sa môže použiť predĺžený interval podávania s použitím filmom obalených tabliet lieku Viread 245 mg (tabuľka 3).

Tabuľka 2: Úprava odporúčanej dennej dávky u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek¹

	Klírens kreatinínu (ml/min)				Hemodialyzovaní pacienti*
	50-80	30-49*	20-29*	10-19*	
Viread 33 mg/g granulát	Podávanie 245 mg (7,5 lyžičiek) granulátu jedenkrát denne (úprava dávkovania nie je potrebná)	Podávanie 132 mg (4 lyžičky) granulátu jedenkrát denne	Podávanie 65 mg (2 lyžičky) granulátu jedenkrát denne	Podávanie 33 mg (1 lyžička) granulátu jedenkrát denne	16,5 mg (0,5 lyžičky) granulátu sa môže podať vždy po dokončení 4-hodinovej hemodialýzy

* Tieto úpravy dávky neboli potvrdené v klinických štúdiách. Preto treba dôkladne monitorovať klinickú odozvu a funkciu obličiek.

Pre nehemodialyzovaných pacientov užívajúcich granulát Viread 33 mg/g s klírensom kreatinínu < 10 ml/min nemožno poskytnúť žiadne odporúčania dávkovania⁵

Pokyny pre úpravu intervalu dávkovania u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min užívajúcich filmom obalené tablety Viread 245 mg a kombinované dávky v pevnom pomere obsahujúce tenofovir dizoproxil fumarát sú uvedené nižšie v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Úprava intervalu dávkovania u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek^{2,5}

	Klírens kreatinínu (ml/min)			Hemodialyzovaní pacienti
	50-80	30-49	10-29	
Atripla	každých 24 hodín (úprava dávkovania nie je potrebná)	Neodporúča sa podávať pacientom so stredne závažným alebo závažným zhoršením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min)		
Eviplera ▼	každých 24 hodín (úprava dávkovania nie je potrebná)	Neodporúča sa podávať pacientom so stredne závažným alebo závažným zhoršením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min)		
Truvada	každých 24 hodín (úprava dávkovania nie je potrebná)	každých 48 hodín*	Neodporúča sa podávať pacientom so závažným zhoršením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) ani hemodialyzovaným pacientom.	
Viread 245 mg filmom obalené tablety	každých 24 hodín (úprava dávkovania nie je potrebná)	Pre pacientov, ktorí nemôžu užívať granulát Viread 33 mg/g sa môže použiť podávanie lieku Viread 245 mg tbl flm každých 48 hodín **	Neodporúča sa podávať pacientom so závažným zhoršením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) ani hemodialyzovaným pacientom. Ak nie je k dispozícii alternatívna liečba, môže sa použiť predĺženie intervalu dávkovania: závažná porucha funkcie obličiek – každých 72-96 hodín (dávkovanie dvakrát za týždeň). Hemodialyzovaní pacienti – každých 7 dní po skončení hemodialýzy.***	

* Úprava intervalu dávkovania liekov Truvada sa odporúča u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min. Tento interval dávkovania nebol potvrdený v klinických skúškach a u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať klinickú odozvu na liečbu. Obmedzené údaje z klinických skúšok poukazujú na to, že predĺžený interval dávkovania nie je optimálny a mohol by mať za následok zvýšenú toxicitu a prípadne neprimeranú odozvu.

** Úprava intervalu dávkovania filmom obalených tabliet Viread 245 mg u pacientov so stredne závažným (klírens kreatinínu 30 až 49 ml/min) a závažným (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) zhoršením funkcie obličiek nebola potvrdená v klinických štúdiách a klinické odozvy na liečbu treba u týchto pacientov dôkladne monitorovať. Obmedzené údaje z klinických štúdií naznačujú, že predĺžený interval dávkovania nie je optimálny a môže mať na následok zvýšenú toxicitu a prípadne neprimeranú odozvu.

*** Predpokladajú sa 3 hemodialýzy za týždeň, každá v trvaní asi 4 hodiny alebo po 12 hodinách kumulatívnej hemodialýzy. Pre nehemodialyzovaných pacientov užívajúcich Viread 245 mg filmom obalené tablety s klírensom kreatinínu < 10 ml/min nemožno poskytnúť žiadne odporúčané dávkovanie.⁵

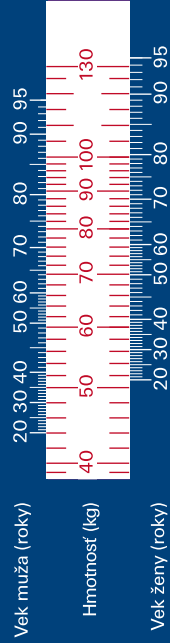
Literatúra

1. Gupta SK et al. Clin Infect Dis 2005;40:1559-1585
2. Atripla Súhrn charakteristických vlastností lieku
3. Eviplera ▼ Súhrn charakteristických vlastností lieku
4. Truvada Súhrn charakteristických vlastností lieku
5. Viread Súhrn charakteristických vlastností lieku

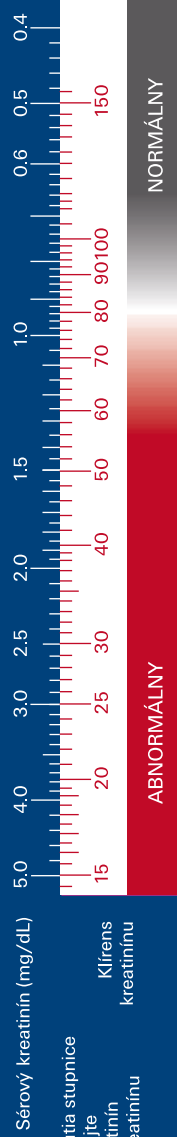
Posuvné pravítko klirens kreatinínu

Návod na použitie

1. Posuňte stupnicu tak, aby hmotnosť pacienta bola v jednej priamke s jeho vekom



$$C_{\text{Cr}} (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{vek (roky)}] \times \text{Hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{Sérový kreat. (mg/dcl)}} \quad (\times 0,85 \text{ v prípade ženy})$$



2. Bez posunutia stupnice teraz odčítajte sérový kreatinín a klirens kreatinínu

PREVODNÁ TABUĽKA SÉROVÉHO KREATINÍNU

μmol/l	mg/dl	μmol/l	mg/dl	μmol/l	mg/dl
35	0,39	175	1,98	310	3,52
40	0,45	180	2,04	315	3,58
45	0,51	185	2,10	320	3,63
50	0,56	190	2,15	325	3,69
55	0,62	195	2,21	330	3,75
60	0,68	200	2,27	335	3,80
65	0,73	205	2,33	340	3,86
70	0,79	210	2,38	345	3,92
75	0,85	215	2,44	350	3,97
80	0,90	220	2,50	355	4,03
85	0,96	225	2,55	360	4,09
90	1,02	230	2,61	365	4,14
95	1,08	235	2,67	370	4,20
100	1,13	240	2,72	375	4,26
105	1,19	245	2,78	380	4,31
110	1,25	250	2,84	385	4,37
115	1,30	255	2,89	390	4,43
120	1,36	260	2,95	395	4,48
125	1,42	265	3,01	400	4,54
130	1,47	270	3,06	405	4,60
135	1,53	275	3,12	410	4,65
140	1,59	280	3,18	415	4,71
145	1,64	285	3,23	420	4,77
150	1,70	290	3,29	425	4,83
155	1,76	295	3,35	430	4,88
160	1,81	300	3,40	435	4,94
165	1,87	305	3,46	440	5,00
170	1,93				

Všetky podozrenia na nežiaduce účinky liekov treba nahlásiť firme Gilead e-mailom na adresu Gilead Sciences s.r.o e-mailom na adresu drugsafety.slovakia@gilead.com alebo na telefónne číslo +420 222 191 512 alebo na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk v súlade s národným systémom spontánnych hlásení.

RENÁLNY MONITOROVACÍ NÁSTROJ