

# POKYNY PRE ODBORNÝCH ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV PRE RIADENIE LIEČBY A NA ÚPRAVU DÁVKY U DOSPELÝCH PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH TENOFOVIR-DIZOPROXILFUMARÁT (TDF)<sup>1</sup>

## Dôležité body, ktoré treba zvážiť<sup>1</sup>

- ✓ Pred začatím terapie s TDF skontrolujte u všetkých pacientov klírens kreatinínu.
- ✓ Počas terapie s TDF je potrebné pravidelne kontrolovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) (po dvoch až štyroch týždňoch liečby, po troch mesiacoch liečby a potom každých tri až šesť mesiacov u pacientov bez renálnych rizikových faktorov) (pozri nižšie 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, pričom môže byť potrebné upraviť dennú dávku TDF (pozri nižšie tabuľku 2) alebo môže byť potrebné predĺžiť interval podávania dávky TDF (pozri tabuľku 3).
- ✓ U pacientov, u ktorých klírens kreatinínu poklesol na < 50 ml/min alebo sérové fosfáty klesli na < 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 nefrotoxických liekov alebo užívania týchto liekov v krátkej dobe po sebe.

## Renálny profil bezpečnosti TDF v štúdiách chronickej hepatitídy B (CHB)

V štúdiách na pacientoch s kompenzovanou CHB sa u ≤ 1,5% pacientov užívajúcich TDF počas 288 týždňov vyskytol renálny nežiaduci účinok (nárast sérového kreatinínu ≥ 0,5 mg/dl, sérové fosfáty < 2 mg/dl alebo klírens kreatinínu < 50 ml/min).<sup>2</sup>

## Dohľad nad bezpečnosťou lieku po uvedení na trh (všetky indikácie)

Zriedkavo sa vyskytli prípady zlyhania obličiek, zhoršenia funkcie obličiek 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.<sup>1</sup>

## Monitorovanie renálnej funkcie

Odporúčania monitorovania renálnej funkcie u pacientov bez renálnych rizikových faktorov pred a počas terapie 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 faktorov<sup>1</sup>**

	Pred liečbou s TDF	Počas prvých troch mesiacoch liečby s TDF	> 3 mesiace liečby s TDF
Frekvencia	na začiatku liečby	Po 2 až 4 týždňoch a po 3 mesiacoch	každých 3 až 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 < 50 ml/min, renálna funkcia sa má opakovane vyhodnocovať v priebehu 1 týždňa vrátane stanovenia koncentrácie glukózy v krvi, draslíka v krvi a glukózy v moči. Treba tiež zvážiť možnosť prerušenia liečby s TDF u pacientov, u ktorých klírens kreatinínu klesol na < 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.<sup>1</sup>

Treba sa vyvarovať užívania TDF súbežne alebo v krátkej dobe po nefrotoxických liekoch a liekoch vylučovaných rovnakým mechanizmom; ak je súbežné užívanie nevyhnutné, renálna funkcia sa musí monitorovať v týždenných intervaloch. Prípady akútneho 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.<sup>1</sup>

## Použitie u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa má TDF užívať, len ak potenciálny prospech 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 lieku Viread 33 mg/g granulát na zabezpečenie podávania zníženej dennej dávky TDF sa odporúča u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane hemodialyzovaných pacientov, ako je uvedené v tabuľke 2. U pacientov neschopných užívať Viread 33 mg/g granulát sa môže použiť predĺžený interval podávania dávky s použitím lieku Viread 245 mg filmom obalené tablety (tabuľka 3).

**Tabuľka 2: Odporúčaná úprava dennej dávky pre pacientov so zhoršenou funkciou obličiek<sup>1</sup>**

	Klírens kreatinínu (ml/min)				Hemodialyzovaní pacienti*
	50–80	30–49*	20–29*	10–19*	
<b>Viread 33 mg/g granulát</b>	Podáva sa 245 mg (7,5 odmeriek) granulátu jedenkrát denne (nie je potrebná žiadna úprava)	Podáva sa 132 mg (4 odmerky) granulátu jedenkrát denne	Podáva sa 65 mg (2 odmerky) granulátu jedenkrát denne	Podáva sa 33 mg (1 odmerka) granulátu jedenkrát denne	16,5 mg (0,5 odmerky) granulátu sa môže podať po skončení každej 4hodinovej hemodialýzy

\* Tieto úpravy dávky neboli potvrdené v klinických skúškach. Preto treba dôkladne monitorovať klinickú odozvu na liečbu a renálnu funkciu.

Pre nehemodialyzovaných pacientov užívajúcich Viread 33 mg/g granulát s klírensom kreatinínu < 10 ml/min nemožno poskytnúť žiadne odporúčané dávkovanie.<sup>1</sup>

Pokyny pre úpravu intervalu podávania dávky u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min užívajúcim sú uvedené nižšie v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Úpravy intervalu podávania dávky u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek<sup>1</sup>**

	Klírens kreatinínu (ml/min)			Hemodialyzovaní pacienti
	50–80	30–49	10–29	
<b>Viread 245 mg filmom obalované tablety</b>	každých 24 hodín (nie je potrebná žiadna úprava)	U pacientov neschopných užívať Viread 33 mg/g granulát sa môže použiť podávanie lieku Viread 245 mg filmom obalované tablety každých 48 hodín*	U pacientov neschopných užívať Viread 33 mg/g granulát a ak nie je k dispozícii alternatívna liečba môže sa použiť predĺženie intervalu dávkovania lieku 245 mg filmom obalované tablety: závažná porucha funkcie obličiek – každých 72–96 hodín (podávanie dávky dvakrát za týždeň). Hemodialyzovaní pacienti – každých 7 dní po ukončení hemodialýzy.**	

\* Úprava intervalu podávania dávky lieku nebola potvrdená v klinických skúškach a klinickú odozvu na liečbu u týchto pacientov je potrebné dôkladne monitorovať. Obmedzené údaje z klinických skúšok naznačujú, že predĺžený interval podávania dávky nie je optimálny a mohol by mať za následok zvýšenú toxicitu a prípadne aj neprimeranú odozvu.

\*\* Predpokladajú sa 3 hemodialýzy za týždeň, každá trvajúca približne 4 hodiny alebo po 12 hodinách kumulovanej hemodialýzy. Pre nehemodialyzovaných pacientov užívajúcich Viread 245 mg filmom obalené tablety s klírensom kreatinínu < 10 ml/min nemožno poskytnúť žiadne odporúčané dávkovanie.<sup>1</sup>

Všetky podozrenia na nežiaduce účinky treba nahlásiť firme Gilead Sciences s.r.o e-mailom na adresu [drugsafety.slovakia@gilead.com](mailto: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, Slovenská republika, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk) v súlade s národným systémom spontánnych hlásení.

## Literatúra

5. VIREAD, Súhrn charakteristických vlastností lieku
2. Marcellin P et al. AASLD 2012, Poster 374

## Posuvné pravičko klírens kreatinínu

Návod na použitie

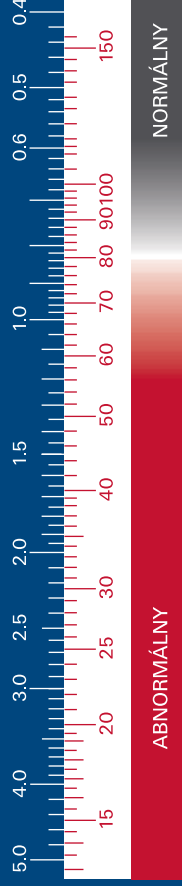
1. Posuňte stupnicu tak, aby hmotnosť pacienta bola v jednej priamke s jeho vekom



Vek ženy (roky)

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

Sérový kreatinín (mg/dl)



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

Klírens 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				

Dátum prípravy: December 2014

VIR/SK/15-03//1073

©2015 Gilead Sciences. Všetky práva vyhradené.

# POMÔCKA MONITORINGU OBLIČIEK