

VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE za primjenu lijekova koji sadrže tenofovirdizoproksilfumarat (TDF) za liječenje HIV-1 infekcije u djece i adolescenata

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže tenofovirdizoproksil u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže tenofovirdizoproksil. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Ova brošura pruža važne savjete o liječenju potencijalnih učinaka tenofovirdizoproksilafumarata (TDF-a) na bubrege i kosti u djece i adolescenata inficiranih s HIV-1, u dobi od 2 do <18 godina, te o preporukama za doziranje TDF-a u ovoj populaciji.^{1,2,3}

Važne informacije koje je potrebno uzeti o obzir

- Za liječenje djece i adolescenata preporučuje se multidisciplinarni pristup
- Prije započinjanja liječenja TDF-om svim bolesnicima provjerite klirens kreatinina i serumski fosfat
- Tijekom liječenja TDF-om, potrebno je redovito procjenjivati funkciju bubrega (klirens kreatinina i serumski fosfat) (nakon dva do četiri tjedna od početka liječenja, nakon tri mjeseca od početka liječenja i kasnije nakon svakih tri do šest mjeseci bez rizičnih bubrežnih faktora) (pogledajte donju tablicu 1)
- Kod bolesnika s rizikom pojave oštećenja bubrega potrebno je češće praćenje bubrežnih funkcija
- TDF se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata s oštećenjem bubrega
- Funkciju bubrega ponovno procijenite unutar tjedan dana, ako se tijekom liječenja TDF-om potvrdi serumski fosfat <3,0 mg/dL (0,96 mmol/L)
- Ako sumnjate na ili otkrijete abnormalnosti bubrega, konzultirajte se s nefrologom kako bi razmotrili prekid liječenja TDF-om. Također razmotrite prekid liječenja TDF-om u slučaju progresivnog opadanja funkcije bubrega kada niti jedan drugi uzrok nije identificiran
- Izbjegavajte istodobnu ili nedavnu primjenu nefrotoksičnih lijekova
- TDF može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju (>eng. Bone Mineral Density, BMD). Učinci TDF-a na dugotrajno zdravlje kostiju i buduće rizike od prijeloma, povezani s promjenama u BMD, nisu izvjesni u djece i adolescenata
- Ako sumnjate na abnormalnosti kostiju ili ih otkrijete, konzultirajte se s endokrinologom i/ili nefrologom

Praćenje bubrežne funkcije

Dugotrajni učinci koštane i renalne toksičnosti nisu razjašnjeni. Štoviše, reverzibilnost renalne toksičnosti ne može se u potpunosti utvrditi. Stoga se preporučuje multidisciplinarni pristup kako bi se adekvatno, na bazi pojedinog slučaja, odvagao omjer koristi i rizika liječenja, odredio odgovarajući nadzor tijekom liječenja (uključujući odluku o ukidanju liječenja) i razmotrila potreba za nadomjestkom.

U kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja sigurnosti primjene TDF-a u odraslih, nakon stavljanja u promet, zabilježeni su događaji poput zatajenja bubrega, oštećenja bubrega i proksimalne bubrežne tubulopatije (uključujući Fanconijev sindrom). U nekih bolesnika proksimalna bubrežna tubulopatija povezana je s miopatijom, osteomalacijom (manifestira se kao bol u kostima te nerijetko pridonosi nastanku prijeloma), rabdomiolizom, mišićnom slabošću, hipokalijemijom i hipofosfatemijom.

TDF se ne preporučuje za primjenu u djece ili adolescenata s oštećenjem bubrega. Primjenu TDF-a ne treba započinjati u djece ili adolescenata s oštećenjem bubrega, a potrebno ju je prekinuti u djece ili adolescenata kod kojih se tijekom liječenja TDF-om razvije oštećenje bubrega.

Preporuke za nadzor funkcije bubrega u djece bolesnika i adolescenata bolesnika bez rizičnih bubrežnih faktora, prije i tijekom liječenja TDF-om navedene su u donjoj tablici 1. Kod bolesnika s rizikom pojave oštećenja bubrega potrebno je češće praćenje bubrežne funkcije.

Tablica 1: Nadzor funkcije bubrega kod pacijenta bez rizičnih bubrežnih faktora

| | Prije početka liječenja TD-om | Tijekom prva 3 mjeseca liječenja TD-om | >3 mjeseca liječenja TD-om |
|------------|--------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|
| Učestalost | Na početku | Od 2. Do 4. tjedna i u 3. mjesecu | Svakih 3 do 6 mjeseci |
| Pokazatelj | Klirens kreatinina i serumski fosfat | Klirens kreatinina i serumski fosfat | Klirens kreatinina i serumski fosfat |

Ako je potvrđena vrijednost serumskog fosfata <3,0 mg/dL (0,96 mmol/L), bubrežna funkcija treba biti ponovno procijenjena unutar jednog tjedna, uključujući mjerenje glukoze u krvi, kalija u krvi i koncentracije glukoze u urinu. Ako se sumnja na bubrežne abnormalnosti ili su one potvrđene, potrebno je zatražiti mišljenje nefrologa kako bi se razmotrilo prekidanje liječenja TDF-om. Također razmotrite prekid liječenja TDF-om u slučaju progresivnog slabljenja bubrežne funkcije kada niti jedan drugi uzrok nije identificiran.

Primjenu TDF-a potrebno je izbjegavati kod istodobne ili nedavne primjene nefrotoksičnog lijeka i lijekova koji se izlučuju istim putem; ako se istodobna primjena ne može izbjeći, funkciju bubrega treba nadzirati svaki tjedan.

Veći rizik bubrežnog oštećenja uočen je kod pacijenata koji primaju TDF u kombinaciji sa ritonavirovom ili kobikistatom busteriranim inhibitorom proteaze. Kod tih pacijenata potrebno je pobliže pratiti funkciju bubrega. Usporednu primjenu TDF-a i busteriranog inhibitora proteaze treba oprezno procijeniti kod pacijenata sa rizičnim bubrežnim faktorima.

U bolesnika s čimbenicima rizika za bubrežnu disfunkciju liječenih TDF-om prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon uvođenja visoke doze ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Ako se TDF daje istodobno s NSAID, bubrežnu funkciju treba odgovarajuće pratiti.

Praćenje učinaka na kosti

TDF može uzrokovati smanjenje BMD.

Smanjenje BMD zabilježeno je u pedijatrijskih bolesnika. U adolescenata, Z-vrijednosti BMD u 48 tjedana uočene u ispitanika koji su primali TDF bile su niže od onih uočene u ispitanika koji su primali placebo. U djece, Z-vrijednosti BMD u 48 tjedana uočene u ispitanika koji su se prebacili na TDF bile su niže od onih uočene u ispitanika koji su ostali na svom režimu doziranja sa stavudinom ili zidovudinom.

Učinci TDF-a povezani s promjenama u BMD na dugotrajno zdravlje kostiju i buduće rizike od prijeloma, nisu sigurni.

Ako sumnjate na abnormalnosti kostiju ili ih otkrijete, konzultirajte se s endokrinologom i/ili nefrologom.

Preporuke za doziranje TD-a u djece i adolescenata

Sljedeće formulacije tenofoviridizoproksila dostupne su za primjenu u djece i adolescenata, ovisno o dobi i težini:^{1,2}

| Dob (godine) | Tjelesna težina (kg) | TDF formulacija (jednom dnevno) |
|--------------|----------------------|---------------------------------|
| 12 do <18 | ≥35 | 245 mg, tableta |
| 6 do <12 | 28 do <35 | 204 mg, tableta |
| 6 do <12 | 22 do <28 | 163 mg, tableta |
| 6 do <12 | 17 do <22 | 123 mg, tableta |
| 2 do <18 | ≥10 | 33 mg/g granule |

Preporučena doza TDF 33 mg/g granula je 6,5 mg tenofoviridizoproksila (kao fumarata) po kilogramu tjelesne težine. Ograničeni klinički podaci dostupni su za 6,5 mg/kg dozu granula. Stoga je potrebno pažljivo nadzirati djelotvornost i sigurnost.²

Preporučeno doziranje za TDF 33 mg/g granule za djecu i adolescente inficirane s HIV-1 u dobi od 2 do < 18 godina je sljedeće:²

| Tjelesna težina (kg) | Žličice* granula jednom dnevno |
|----------------------|--------------------------------|
| 10 do <12 | 2 |
| 12 do <14 | 2,5 |
| 14 do <17 | 3 |
| 17 do <19 | 3,5 |
| 19 do <22 | 4 |
| 22 do <24 | 4,5 |
| 24 do <27 | 5 |
| 27 do <29 | 5,5 |
| 29 do <32 | 6 |
| 32 do <34 | 6,5 |
| 34 do <35 | 7 |
| ≥35 | 7,5 |

*Mjerna žličica za oralno doziranje zapremnine 1 g priložena je pakiranju granula.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice

www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Reference

1. Sažetak opisa svojstava lijekova koji sadrže tenofoviridizoprosil u filmom obloženim tabletama
2. Sažetak opisa svojstava lijeka – granule tenofoviridizoprosila 33 mg/g granule
3. Sažetak opisa svojstava lijeka koji sadrže tenofoviridizoprosil i emtricitabin u filmom obloženim tabletama