

VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE za primjenu lijekova koji sadrže tenofovirdizoproksil (TD) 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 tenofovirdizoproksila (TD-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 TD-a u ovoj populaciji.^{1,2,3}

Važne informacije koje je potrebno uzeti u obzir

- Za liječenje djece i adolescenata preporučuje se multidisciplinarni pristup
- Prije započinjanja liječenja TD-om svim bolesnicima provjerite klirens kreatinina i serumski fosfat
- Tijekom liječenja TD-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
- TD se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata s oštećenjem bubrega
- Funkciju bubrega ponovno procijenite unutar tjedan dana, ako se tijekom liječenja TD-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 TD-om. Također razmotrite prekid liječenja TD-om u slučaju progresivnog opadanja funkcije bubrega kada niti jedan drugi uzrok nije identificiran
- Izbjegavajte istodobnu ili nedavnu primjenu nefrotoksičnih lijekova
- TD može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju (>eng. Bone Mineral Density, BMD). Učinci TD-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 TD-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.

TD se ne preporučuje za primjenu u djece ili adolescenata s oštećenjem bubrega. Primjenu TD-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 TD-om razvije oštećenje bubrega.

Preporuke za nadzor funkcije bubrega u djece bolesnika i adolescenata bolesnika bez rizičnih bubrežnih faktora, prije i tijekom liječenja TD-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 TD-om. Također razmotrite prekid liječenja TD-om u slučaju progresivnog slabljenja bubrežne funkcije kada niti jedan drugi uzrok nije identificiran.

Primjenu TD-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 TD u kombinaciji sa ritonaviroom ili kobikistatom busteriranim inhibitorom proteaze. Kod tih pacijenata potrebno je pobliže pratiti funkciju bubrega. Usporednu primjenu TD-a i busteriranog inhibitora proteaze treba oprezno procijeniti kod pacijenata sa rizičnim bubrežnim faktorima.

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

Praćenje učinaka na kosti

TD 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 TD bile su niže od onih uočenih u ispitanika koji su primili placebo. U djece, Z-vrijednosti BMD u 48 tjedana uočene u ispitanika koji su se prebacili na TD bile su niže od onih uočenih u ispitanika koji su ostali na svom režimu doziranja sa stavudinom ili zidovudinom.

Učinci TD-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 tenofovirdizoproksila dostupne su za primjenu u djece i adolescenata, ovisno o dobi i težini:^{1,2}

Dob (godine)	Tjelesna težina (kg)	TD 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 TD 33 mg/g granula je 6,5 mg tenofovirdizoproksila 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 TD 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

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 tenofovirdizoproksil u filmom obloženim tabletama
2. Sažetak opisa svojstava lijeka – granule tenofovirdizoproksila 33 mg/g granule
3. Sažetak opisa svojstava lijeka koji sadrže tenofovirdizoproksil i emtricitabin u filmom obloženim tabletama