

# DOPORUČENÍ TÝKAJÍCÍ SE RENÁLNÍHO MANAGEMENTU A PŘIZPŮBENÍ DÁVKOVÁNÍ PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY PEČUJÍCÍ O DOSPĚLÉ PACIENTY UŽÍVAJÍCÍ TENOFOVIR-DISOPROXYL-FUMARÁT (TDF)<sup>1</sup>

U pacientů s chronickou hepatitidou B existuje riziko poškození ledvin související s podáváním přípravků obsahujících tenofovir-disoproxil-fumarát. Zvláštní doporučení týkající se dospělých pacientů léčených v režimech na bázi tenofovir-disoproxil-fumarátu (TDF) jsou uvedena níže.

## Důležité aspekty, které je třeba zvážit

- ✓ Před zahájením léčby TDF zkontrolujte clearance kreatininu u všech pacientů.
- ✓ Funkce ledvin (clearance kreatininu a sérový fosfát) se má během léčby pravidelně sledovat (každé 4 týdny během prvního roku léčby a poté každé 3 měsíce) (viz tabulka 1 níže).
- ✓ U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin zvažte častější sledování funkce ledvin.
- ✓ U pacientů s poruchou funkce ledvin se má TDF používat pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko, a může být nutné prodloužit interval mezi dávkami (viz tabulka 2 na druhé straně).
- ✓ U pacientů s poklesem clearance kreatininu na < 50 ml/min nebo poklesem sérového fosfátu na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) zvažte přerušení léčby TDF.
- ✓ Nepodávejte TDF současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků.

## Renální bezpečnostní profil TDF ve studiích chronické hepatitidy B (CHB)

Ve studiích s pacienty s kompenzovanou CHB byla u ≤ 1,5 % pacientů, kteří po dobu 288 týdnů dostávali TDF, potvrzena renální příhoda (zvýšení sérového kreatininu ≥ 0,5 mg/dl, sérového fosfátu < 2 mg/dl nebo clearance kreatininu < 50 ml/min).<sup>2</sup>

## Sledování bezpečnosti po uvedení na trh (všechny indikace)

Byly hlášeny vzácné případy selhání ledvin, poruch funkce ledvin a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu). U některých pacientů byla proximální renální tubulopatie spojena s myopatií, osteomalácií (která se projevila jako bolestivost kostí a vzácně přispěla ke vzniku zlomenin), rhabdomyolýzou, svalovou slabostí, hypokalémií a hypofosfatémií.<sup>1</sup>

## Sledování funkce ledvin

Doporučení pro sledování funkce ledvin u všech pacientů před a během léčby TDF jsou uvedena v tabulce 1 níže.

Tabulka 1: Sledování funkce ledvin<sup>1</sup>

|                 | Před léčbou TDF           | Během 1. roku užívání TDF*           | > 1. rok užívání TDF*                |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Četnost</b>  | na začátku (výchozí stav) | každé 4 týdny                        | každé 3 měsíce                       |
| <b>Parametr</b> | clearance kreatininu      | clearance kreatininu a sérový fosfát | clearance kreatininu a sérový fosfát |

\* U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin, včetně pacientů, kteří již dříve zaznamenali renální příhodu při užívání adefoviru dipivoxilu, zvažte častější sledování funkce ledvin.

TDF by se neměl užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků a léků vylučovaných stejnou cestou; je-li současné užívání nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.<sup>1</sup>

Pokud je sérový fosfát < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) nebo clearance kreatininu poklesla na < 50 ml/min u kteréhokoliv pacienta, který dostává TDF, má být funkce ledvin znovu vyhodnocena během 1 týdne, včetně měření hladiny glukózy v krvi, hladiny draslíku v krvi a hladiny glukózy v moči. U pacientů s poklesem clearance kreatininu na < 50 ml/min nebo poklesem sérového fosfátu na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) zvažte přerušení léčby TDF.<sup>1</sup>

## Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se má TDF používat pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko, a doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin. TDF se vylučuje převážně ledvinami, a expozice tenofoviru je vyšší u pacientů s poruchou ledvin. Na základě omezených údajů z klinických studií se pacientům s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) doporučuje podávat TDF jednou denně. Doporučení pro úpravu intervalu dávkování u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min jsou uvedena v tabulce 2 níže.

Tabulka 2: Úprava intervalu dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin<sup>1</sup>

|  | Clearance kreatininu (ml/min)          |                   |  | Hemodialyzovaní pacienti |
|--|--|-------------------|--|--------------------------|
|  | 50–80                                  | 30–49             | 10–29  |                          |
| <b>Doporučený interval dávkování TDF</b> | každých 24 hodin (úprava není potřeba) | každých 48 hodin* | Nedoporučuje se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u hemodialyzovaných pacientů. Pokud není k dispozici alternativní léčba, je možné použít prodloužené intervaly mezi dávkami: závažná porucha funkce ledvin – každých 72–96 hodin (dávkování dvakrát týdně); hemodialyzovaní pacienti – každých 7 dní po ukončení cyklu hemodialýzy.** |                          |

\* Úprava intervalu dávkování se doporučuje u pacientů s clearancí kreatininu mezi 30 a 49 ml/min. Tento interval dávkování nebyl v klinických studiích dosud potvrzen, a proto musí být klinická odpověď na léčbu u těchto pacientů pečlivě sledována. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že prodloužený interval mezi dávkami není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a možnou nedostatečnou odpověď.

\*\* Týdenní dávkování obecně předpokládá 3 hemodialýzy týdně, každou v trvání přibližně 4 hodiny, nebo kumulativní hemodialýzu po 12 hodinách. Není možné doporučit dávkování pro nehemodialyzované pacienty užívající TDF s clearance kreatininu < 10 ml/min.<sup>1</sup>

**GILEAD**

**Posuvné pravítko clearance kreatininu**

**Návod k použití**  
1. Nastavte hmotnost pacienta/pacientky k jeho/jejímu věku.

2. Bez posouvání stupnice můžete nyní odečíst clearance kreatininu, která je uvedena pod hodnotou sérového kreatininu.

Věk muže (roky) 20 30 40 50 60 70 80 90 95

Hmotnost (kg) 0 40 50 60 70 80 90 100

Věk ženy (roky) 20 30 40 50 60 70 80 90 95

$C_{CR} (mL/min) = \frac{[140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmot. (kg)}}{72 \times \text{sérový Cr (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$

Sérový kreatinin (μmol/l) 442 354 265 221 177 133 88 53 35

Sérový kreatinin (mg/dl) 5.0 4.0 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.6 0.5 0.4

Clearance kreatininu 15 20 25 30 40 50 60 70 80 90 100 150

**ABNORMÁLNÍ** **NORMÁLNÍ**

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

**Název léčivého přípravku:** Viread 245 mg potahované tablety. **Léková forma:** potahovaná tableta (tableta). **Složení:** 245 mg tenofoviru disoproxilium, ve formě tenofoviru disoproxil fumaras (TDF) v jedné tabletě. Jedna tableta obsahuje 164 mg laktosy. **Indikace: Léčba infekce HIV-1:** u dospělých při použití v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky; u dospívajících (12 až < 18 let) s rezistencí k NRTI nebo toxicitami (nelze-li použít látky první volby). Rozhodnutí o použití přípravku Viread k léčbě pacientů s HIV-1 infekcí již léčených antiretrovirovými je nutné založit na testování virové rezistence a/nebo anamnéze léčby jednotlivých pacientů. **Léčba chronické hepatitidy B (HBV):** u dospělých s kompenzovaným onemocněním jater, s prokázanou aktivní virovou replikací, trvale zvýšenými hladinami sérové alanin aminotransferázy (ALT) a s histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou; u dospělých s prokázanou přítomností viru hepatitidy B rezistentního na lamivudin (viz body 4.8 a 5.1); u dospělých s jaterní dekompenzací; u dospívajících (12 až < 18 let) s kompenzovaným onemocněním jater a prokázaným aktivním onemocněním imunitního systému, tj. aktivní virovou replikací, trvale zvýšenými sérovými hladinami ALT a histologickým průkazem aktivního zánětu a/nebo fibrózy. **Dávkování:** Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce a/nebo s léčbou chronické HBV. Doporučená dávka k léčbě HIV-1 nebo chronické HBV u dospělých i dospívajících (12 až < 18 let; tělesná hmotnost  $\geq$  35 kg) je 245 mg (jedna tableta) jednou denně, užívána perorálně spolu s jídlem. Vyjimečně však mohou být tablety podávány po rozpuštění v nejméně 100 ml vody, pomerančového džusu nebo hroznové šťávy. **Dospělí: Chronická HBV:** Optimální trvání léčby není známo, případy ve kterých se může uvažovat o přerušení léčby jsou uvedeny v plné verzi Souhrnu údajů o přípravku (SPC). **Pediatriká populace: HIV-1:** Bezpečnost a účinnost TDF u dětí mladších dvou let nebyla dosud stanovena. **Chronická HBV:** Optimální trvání léčby není v současnosti známo. Bezpečnost a účinnost TDF u dětí ve věku 2 až < 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyla dosud stanovena. **Renální dysfunkce: Dospělí:** Tenofovir je eliminován renální exkrecí, expozice tenofoviru je vyšší u pacientů s renální dysfunkcí. TDF se má používat u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko. U dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min se doporučuje upravit interval mezi dávkami (viz plná verze SPC). Při závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u hemodialyzovaných pacientů se adekvátní úprava dávkování nedá aplikovat vzhledem k nedostatku alternativních sil tablet, proto se používání u těchto pacientů nedoporučuje. Pokud není k dispozici alternativní léčba, je možné použít vhodné prodloužené intervaly mezi dávkami, simulace naznačují, že prodloužený interval mezi dávkami není optimální (viz plná verze SPC). Není možné doporučit dávkování pro nehemodialyzované pacienty s clearance kreatininu < 10 ml/min. Používání TDF u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje. Tablety přípravku Viread se mají užívat jednou denně, perorálně, s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na TDF nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Interakce:** Viread se nedoporučuje podávat současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími TDF, adefovir dipivoxyly, didanosin. Současné užívání TDF s léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin nebo u kterých dochází ke kompetici o aktivní tubulární sekreci prostřednictvím transportních proteinů hOAT 1, hOAT 3 nebo MRP 4 může vést ke zvýšení sérové koncentrace TDF a/nebo současně podávaných léčivých přípravků. TDF se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků. Takrolimus může ovlivňovat funkci ledvin, proto se doporučuje pečlivě sledování při jeho současném podávání s TDF. Při současném podávání TDF a atazanaviru/ritonaviru nebo lopinaviru/ritonaviru nebo darunaviru/ritonaviru je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz plná verze SPC). Tenofovir-disoproxyl-fumarát se musí užívat spolu s jídlem, protože jídlo zvyšuje biologickou dostupnost tenofoviru. **Hlavní nežádoucí účinky:** U pacientů užívajících TDF byly hlášeny vzácné případy poruch funkce ledvin, selhání ledvin a proximální renální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu), které někdy vedly ke kostním abnormalitám (občas přispívajícím ke zlomeninám). Byly pozorovány další nežádoucí účinky vzniklé následkem proximální renální tubulopatie (viz plná verze SPC). Vzácně bylo hlášeno: selhání ledvin, akutní tubulární nekróza, nefritida, nefrogenní diabetes insipidus. Velmi časté nežádoucí účinky jsou: hypofosfatémie, závratě, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, astenie. Vzácně byl zaznamenán angioedém. **HIV-1:** S podáváním TDF bývá spojována laktátová acidóza, závažná hepatomegalie se steatózou a lipodystrofií. Současné podání přípravku Viread a didanosinu může mít za následek zvýšení výskytu nežádoucích účinků (viz. plná verze SPC), vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. U pediatrických pacientů byly pozorovány obdobné nežádoucí účinky jako u dospělých. **Zvláštní upozornění: Terapie trojicí nukleosidů/nukleotidů:** Existují údaje o vysoké míře virologického selhání a o vzniku rezistence, obojí v časném stádiu u HIV pacientů, když byl TDF podáván současně s lamivudinem a abakavirem, stejně jako s lamivudinem a didanosinem. **Účinky na ledviny a kosti:** Před začátkem léčby TDF se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu u všech pacientů a rovněž sledovat funkce ledvin (viz plná verze SPC). Při renálních

## Seznam literatury

1. VIREAD Summary of Product Characteristics
2. Marcellin P *et al.* AASLD 2012, Poster 374

Datum přípravy: červen 2013  
174/IHQ/12-12//1127  
©2013 Gilead Sciences, Inc. Všechna práva vyhrazena.

abnormalitách je třeba speciální režim sledování funkce ledvin. Byl zaznamenán pokles BMD a osteonekróza. Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo byly-li zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace. **Děti:** V souvislosti s dlouhodobými účinky kostní a renální toxicity existují nejistoty. Po podávání TDF byl zaznamenán pokles BMD. Doporučuje se multidisciplinární přístup pro adekvátní zvážení rovnováhy přínosu/rizika léčby v každém individuálním případě. Existuje-li podezření na renální a/nebo kostní abnormality nebo byly-li zjištěny renální a/nebo kostní abnormality, má být zajištěna konzultace s nefrologem pro zvážení přerušení léčby TDF. **Starší pacienti:** Snižená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů pomocí TDF. **Onemocnění jater:** U pacientů infikovaných HBV s jaterní dekompenzací a skóre podle CPT > 9 může být riziko vzniku závažných nežádoucích účinků na játra a ledviny vyšší. **Spontánní exacerbace chronické hepatitidy B:** během léčby jsou relativně časté. Pacienti s cirhózou mohou být ohroženi vyšším rizikem dekompenzace jater po exacerbaci hepatitidy. Akutní exacerbace hepatitidy byla také hlášena u pacientů, kteří přerušili léčbu hepatitidy B. Vzpnutí jaterních onemocnění jsou mimořádně závažná a někdy i smrtelná u pacientů s jaterní dekompenzací. **Současná infekce HIV-1 a HBV:** Kvůli riziku vzniku rezistence vůči HIV se má u pacientů současně infikovaných HIV/HBV používat TDF pouze jako součást vhodného kombinovaného antiretrovirového režimu. U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormální funkce jater. **Laktátová acidóza:** Preklinické a klinické údaje naznačují, že riziko vzniku laktátové acidózy, je pro TDF nízké. Ale protože je tenofovir strukturně příbuzný nukleosidovým analogům, toto riziko nemůžeme vyloučit. Počáteční příznaky jsou uvedeny v plné verzi SPC. Při výskytu hyperlaktátemie nebo metabolické/laktátové acidózy, progresivní hepatomegalie nebo při rychle se zvyšujících hladinách aminotransferáz, je nutná léčba nukleosidovými analogy vysadit. Je nutná zvýšená opatrnost, jsou-li nukleosidové analogy podávány pacientům se známými rizikovými faktory pro onemocnění jater a jaterní steatózou. Zvláštní riziko mohou představovat pacienti, kteří zároveň trpí hepatitidou C a jsou léčeni interferonem alfa a ribavirinem. Pacienti se zvýšeným rizikem musí být pečlivě sledováni. **Lipidy, lipodystrofie a metabolické abnormality:** CART je spojena s metabolickými abnormalitami (např. hypertriglyceridémie, hypercholesterolemie, inzulinová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktátemie), u HIV pacientů je spojena s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie). **Mitochondriální dysfunkce:** Bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů. Každé dítě, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů a nukleotidů, a to i HIV negativní děti, musí být klinicky i laboratorně sledováno a v případě relevantních známek nebo příznaků musí projít úplným vyšetřením na možnou mitochondriální dysfunkci. **Syndrom imunitní reaktivace:** Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba) s různou dobou nástupu; mohou se objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Viread obsahuje **monohydrát laktosy**. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy by proto tento léčivý přípravek neměli užívat. **Těhotenství a kojení:** Podávání TDF během těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytné, během kojení se TDF nemá podávat. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být informováni o tom, že při léčbě mohou pozorovat závratě. **Uchovávaní:** Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences International Limited, Cambridge, CB21 6GT, Velká Británie **Registrační čísla:** EU/1/01/200/001, EU/1/01/200/002. **Velikost balení: Blistr:** Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, která obsahuje 30 potahovaných tablet a silikagelový vysoušeč. K dispozici jsou následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 lahvičku nebo 3 lahvičky s 30 potahovanými tabletami. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 05/2013. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.**

Pomůcka monitoringu ledvin

