

VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE za primjenu lijekova koji sadrže tenofoviridizoproksilfumarat (TDF) za liječenje kroničnog hepatitisa B u djece i adolescenata

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil. 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.

Verzija 5, lipanj 2021.

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

Ova brošura pruža važne savjete o liječenju potencijalnih učinaka tenofovirdizoproksilfumarata (TDF) na bubrege i kosti u djece i adolescentnih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, u dobi od 2 do <18 godina, te o preporukama za doziranje TDF-a u ovoj populaciji.^{1,2}

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 bubrežne funkcije
- TDF se ne smije primjenjivati u djece i 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 i adolescenata s oštećenjem bubrega. Primjenu TDF-a ne treba započinjati u djece i adolescenata s oštećenjem bubrega, a potrebno ju je prekinuti u djece i adolescenata kod kojih se tijekom liječenja TDF-om razvije oštećenje bubrega.

Preporuke za nadzor funkcije bubrega u 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 bubrežnih funkcija.

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

	Prije liječenja TDF-om	Tijekom prva 3 mjeseca liječenja TDF-om	>3 mjeseca liječenja TDF-om
Učestalost	Na početku	Od 2. do 4. tjedna i u 3. mjesecu	Svaki 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 opadanja 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. 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 TD daje istodobno s NSAID, bubrežnu funkciju treba odgovarajuće pratiti.

Praćenje učinaka na kosti

TDF može uzrokovati smanjenje BMD.

Smanjenje BMD zabilježeno je u djece i adolescenata inficiranih HBV-om. Z-vrijednosti BMD u 48 tjedana (djeca 2 do < 12 godina) ili u 72 tjedna (u adolescenata 12 do < 18 godina) uočene u ispitanika koji su primali TDF bile su niže od onih uočenih u ispitanika koji su primili placebo. Učinci TDF-a povezani s promjenama u BMD na dugotrajno zdravlje kostiju i buduće rizike od prijeloma, nisu sigurni.

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

Preporuke za doziranje tenofovirdizoproksila u djece i adolescenata

Tenofovirdizoproksil je odobren za liječenje kroničnog hepatitisa B u djece i adolescenata u dobi od 2 do <18 godina s kompenziranom bolesti jetre i dokazanom imunološkom aktivnom bolešću tj. aktivnom virusnom replikacijom i stalno povišenim razinama ALT u serumu ili histološkim dokazom aktivne upale i/ili fibroze. Odluka o liječenju pedijatrijskih bolesnika treba se temeljiti na pažljivom razmatranju potreba pojedinog bolesnika te se trebaju uzeti u obzir trenutne smjernice za liječenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući početnu vrijednost histoloških značajki. Potrebno je razmotriti koristi dugoročne virusne supresije uz nastavak liječenja nasuprot riziku od produljenog liječenja, uključujući pojavu rezistentnog virusa hepatitisa B te nesigurnosti u pogledu dugoročnog učinka koštane i bubrežne toksičnosti. U djece s kroničnim hepatitisom B u dobi mlađoj od 2 godine trenutno nema dostupnih podataka.

Sljedeće formulacije TDF-a 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 tenofovirdizoproksila u granulama 33 mg/g je 6,5 mg tenofovir dizoproksila po kilogramu tjelesne težine, jednom dnevno. Ograničeni klinički podaci dostupni su za 6,5 mg/kg dozu granula. Stoga je potrebno pažljivo nadzirati djelotvornost i sigurnost.²

Preporučeno doziranje za tenofovirdizoproksil 33 mg/g granula 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 svojstva lijekova koji sadrže tenofoviridizoproksil filmom obložene tablete
2. Sažetak opisa svojstava lijeka – granula koje sadrže tenofoviridizoproksil