

## **PREPORUKE NAMENJENE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA O REGULACIJE BUBREŽNE FUNKCIJE I PRILAGOĐAVANJA DOZE KOD ODRASLIH PACIJENATA KOJI SU NA TERAPIJI TENOFOVIR-om**

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B su izloženi riziku od oštećenja bubrega u vezi sa korišćenjem proizvoda koji sadrže tenofovir dizoprosil. U nastavku su izložene posebne preporuke u vezi sa lečenjem odraslih pacijenata tenofovir dizoprosilom:

Važni aspekti koji se moraju razmotriti

- ✓ Pre početka terapije tenofovir dizoprosilom kod svih pacijenata se mora proveriti klirens kreatinina.
- ✓ Funkcija bubrega (klirens kreatinina i fosfati iz seruma) moraju se redovno pratiti tokom lečenja (nakon 2 - 4 nedelje lečenja, nakon tri meseca lečenja, a zatim na svakih 3 – 6 meseci) (pogledajte tabelu 1 u nastavku).
- ✓ U slučaju kada su pacijenti izloženi riziku od poremećaja funkcije bubrega, razmotrite češće praćenje funkcije bubrega.
- ✓ Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega tenofovir dizoprosil se može jedino koristiti ako potencijalna korist od lečenja prevagne nad mogućim rizikom i može biti poželjno produženje intervala između doza (pogledajte tabelu 2)
- ✓ Kod pacijenata sa smanjenjem klirensa kreatinina do  $<50$  ml/min, ili sa padom serumskih fosfata do  $<1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l), razmotrite prekid terapije tenofovir dizoprosilom.
- ✓ Tenofovir dizoprosil nemojte davati istovremeno ili neposredno nakon primene nefrotoksičnih lekova.

### **Profil tenofovira u pogledu bezbednosti funkcije bubrega u ispitivanjima hroničnog hepatitisa B(CHB)**

U ispitivanjima na pacijentima sa kontrolisanim CHB, bubrežni događaji (povećani nivo kreatinina u serumu  $\geq 0,5$  mg/dl, serumskih fosfata  $<2$  mg/dl ili klirens kreatinina  $<50$  ml/min) potvrđeni su u  $\leq 1,5\%$  pacijenata koji su uzimali tenofovir dizoprosilu periodu od 288 nedelja.<sup>2</sup>

### **Praćenje bezbednosti nakon puštanja leka u promet (sve indikacije)**

Zabeleženi su retki slučajevi insuficijencije bubrega, poremećaja funkcije bubrega i proksimalne tubulopatije (uključujući Fankonijev sindrom). Kod nekih pacijenata proksimalna bubrežna tubulopatija bila je povezana sa miopatijom, osteomalacijom (koja se manifestovala kao bol u kostima i u retkim slučajevima je dovodila do preloma), rabdomiolizom, slabošću mišića, hipokalemijom i hipofosfatemijom.<sup>1</sup>

### **Praćenje funkcije bubrega**

Preporuke za praćenje funkcije bubrega kod svih pacijenata pre i tokom lečenja tenofovir dizoprosilom izložene su u tabeli 1.

Tenofovir dizoprosil ne treba uzimati istovremeno, ili neposredno nakon primene nefrotoksičnih lekova, kao i lekova koji se eliminišu istim putem; ako se koriste istovremeno funkciju bubrega treba pratiti svake nedelje. Kod pacijenata koji se leče tenofovir dizoprosil sukcinatom, a koji imaju rizik od razvoja bubrežne disfunkcije, prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije pri primeni visokih doza ili kombinovanja nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). U slučaju istovremene primene tenofovir dizoprosila i NSAIL, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Ako se potvrdi da je nivo serumskih fosfata  $<1,5$  mg/dl ( $0,48$  mmol/l) ili da je klirens kreatinina smanjen do  $<50$  ml/min kod bilo kog pacijenta koji prima tenofovir dizoprosil, procenu renalne funkcije treba vršiti u roku od nedelju dana, uključujući merenje koncentracija glukoze i kalijuma u krvi, kao i glukoze u urinu. Kod pacijenata sa potvrđenim smanjenjem klirensa kreatinina do  $<50$  ml/min ili smanjenjem serumskih fosfata do  $<1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l), razmotrite prekid lečenja tenofovir dizoprosilom. Takođe treba razmotriti prekid terapije kod pacijenata sa progresivnim slabljenjem funkcije bubrega, za koju nije utvrđen nikakav drugi razlog.

**Tabela 1: Praćenje funkcije bubrega<sup>2</sup>**

	<b>Pre lečenja primenom tenofovir dizoproksila</b>	<b>Tokom prva 3 meseca primene tenofovir dizoproksila*</b>	<b>&gt;3 meseci primene tenofovir dizoproksila *</b>
<b>Učestalost</b>	Na početku (početni status)	Nakon 2 - 4 nedelje i nakon 3 meseca	Na svakih 3 – 6 meseci
<b>Parametar</b>	Klirens kreatinina	Klirens kreatinina i serumski fosfati	Klirens kreatinina i serumski fosfati

\* Kod pacijenata izloženih riziku od poremećaja funkcije bubrega, uključujući i pacijente koji su već prijavili renalne događaje tokom korišćenja adefovir dipivoxil-a, treba razmotriti češće praćenje funkcije bubrega.

### **Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega**

Tenofovir dizoproksil može se primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega jedino ako potencijalna korist od lečenja prevagne nad mogućim rizikom, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega. Tenofovir dizoproksil se uglavnom eliminiše preko bubrega i izloženost tenofovirusu je veća kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega. Na osnovu ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata koji pate od blagog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min), preporučuje se primena tenofovir dizoproksila jednom dnevno. Preporuke za prilagođavanje razmaka između doza kod pacijenata sa klirensom kreatinina <50 ml/min izložene su u tabeli 2 u nastavku teksta.

**Tabela 2: Prilagođavanje razmaka između doza kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega<sup>1</sup>**

	<b>Klirens kreatinina (ml/min)</b>			<b>Pacijenti na hemodijalizi</b>
	<b>50-80</b>	<b>30-49</b>	<b>10-29</b>	
<b>Preporučeni interval između doza tenofovir dizoproksila</b>	Na svaka 24 sata (nije neophodno prilagođavanje doze)	Na svakih 48 sati*	Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) ili kod pacijenata na hemodijalizi. Ukoliko nema dostupnih alternativa u lečenju, može se produžiti interval između doza: ozbiljno oštećenje funkcije bubrega – na svakih 72 – 96 sati (doziranje dva puta nedeljno); pacijenti na hemodijalizi – na svakih 7 dana po završetku ciklusa hemodijalize.**	

\* Prilagođavanje razmaka između doza se preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min. Ovaj razmak između doza još nije potvrđen u kliničkim ispitivanjima tako da se klinički odgovor na lečenje kod tih pacijenata mora pažljivo pratiti. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da produženi interval između doza nije optimalan i da može da dovede do pojačane toksičnosti i do mogućeg neadekvatnog odgovora.

\*\* Sedmična doza uobičajeno podrazumeva 3 tretmana hemodijalizom, svaki u trajanju od 4 sata, ili kumulativnu hemodijalizu nakon 12 sati. Nije moguće preporučiti dozu za pacijente koji nisu na hemodijalizi koji koriste tenofovir dizoproksil sa klirensom kreatinina od <10 ml/min.<sup>2</sup>

Sumnju na neželjene reakcije na lek Gilestra® potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek Gilestra®: Actavis d.o.o. Beograd, Djordja Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd  
 Telefon: (011) 209 93 00  
 E-mail: [Pharmacovigilanca-RS@actavis.com](mailto:Pharmacovigilanca-RS@actavis.com)

Referenca:

Sažetak karakteristika leka za lek Gilestra®; film tableta; 30 x 245 mg