

PREPORUKE NAMENJENE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA U POGLEDU PRILAGOĐAVANJA DOZE I PRAĆENJA FUNKCIJE BUBREGA KOD ODRASLIH PACIJENATA SA HRONIČNIM HEPATITISOM B KOJI PRIMAJU TENOFOVIRDISOPROKSIL

Postoji povećan rizik od bolesti bubrega kod HBV inficiranih pacijenata, koji je povezan sa primenom lekova koji sadrže tenofoviridisoprosil, poput leka Tenofovir disoproxil Mylan.

Važne informacije koje je potrebno uzeti u obzir

- ✓ Pre početka terapije tenofovirom, kod svih pacijenata proveriti klirens kreatinina.
- ✓ Tokom terapije tenofovirom, funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfate u serumu) treba redovno pratiti (nakon dve do četiri nedelje lečenja, nakon tri meseca lečenja, a zatim na svakih tri do šest meseci kod pacijenata kod kojih ne postoje faktori rizika od oštećenja funkcije bubrega) (videti Tabelu 1)
- ✓ Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, neophodno je češće praćenje funkcije bubrega
- ✓ Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, tenofovir treba primeniti samo ukoliko očekivana korist terapije prevazilazi potencijalne rizike, a postoji mogućnost potrebe da se prilagodi dnevna doza (videti Tabelu 2) ili produži interval između doza tenofovira
- ✓ Razmotriti prekid terapije tenofovirom kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina na < 50 mL/min ili smanjenim fosfatima u serumu na < 1 mg/dL (0,32 mmol/L). Takođe, razmotriti prekid terapije tenofovirom u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega kada nije identifikovan nijedan drugi uzrok
- ✓ Treba izbegavati primenu tenofovira istovremeno sa nefrotoksičnim lekovima ili neposredno nakon upotrebe nefrotoksičnih lekova

Bezbednosni profil tenofovira i bubrežna funkcija u studijama hroničnog hepatitisa B (CHB)

U studijama na pacijentima sa kompenzovanim CHB, kod ≤ 1,5 % pacijenata, koji su primali tenofovir tokom 288 nedelja, potvrđen je događaj povezan sa bubrežima (povišen kreatinin u serumu ≥ 0,5 mg/dL, fosfati u serumu < 2 mg/dL ili klirens kreatinina < 50 mL/min).

Postmarketinško praćenje bezbednosti (sve indikacije)

Prijavljeni su retki slučajevi bubrežne insuficijencije, oštećenja funkcije bubrega i proksimalne renalne tubulopatije (uključujući *Fanconi*-jev sindrom). Kod pojedinih pacijenata proksimalna renalna tubulopatija povezana je sa miopacijom, osteomalacijom (manifestuje se kao bol u kostima i često doprinosi frakturama), rabdomiolizom, mišićnom slabosti, hipokalemijom i hipofosfatemijom.

Praćenje funkcije bubrega

Preporuke za praćenje funkcije bubrega kod pacijenata bez faktora rizika od oštećenja funkcije bubrega pre i tokom lečenja tenofovirom navedene su u Tabeli 1. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega neophodno je češće praćenje funkcije bubrega.

Tabela 1: Praćenje bubrežne funkcije kod pacijenata bez faktora rizika od oštećenja bubrega

	Pre početka terapije tenofovirom	Tokom prva 3 meseca terapije tenofovirom	>3 meseca terapije tenofovirom
Učestalost	na početku	nakon 2. do 4. nedelje i u 3. mesecu	svakih 3 do 6 meseci
Parametar	klirens kreatinina	klirens kreatinina i fosfati u serumu	klirens kreatinina i fosfati u serumu

Ako su fosfati u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili klirens kreatinina smanjen na < 50 mL/min, potrebno je ponovo proceniti funkciju bubrega u roku od 1 nedelje, uključujući merenje koncentracije glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u urinu. Takođe treba razmotriti prekid terapije tenofovirom kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina na < 50 mL/min ili smanjenim fosfatima u serumu na < 1 mg/dL (0,32 mmol/L) ili u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega kada nije identifikovan nijedan drugi uzrok.

Treba izbegavati primenu tenofovira istovremeno sa nefrotoksičnim lekovima ili neposredno nakon upotrebe nefrotoksičnih lekova i lekova koji se na nivou bubrega sekretuju istim putem; ukoliko nije moguće izbeći istovremenu primenu, funkcija bubrega se mora nedeljno pratiti.

Zabeleženi su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije nakon uvođenja terapije visokim dozama nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) ili terapije koja uključuje više različitih NSAIL, kod pacijenata koji su na terapiji tenofovirom i sa faktorima rizika za bubrežnu disfunkciju. Ako se tenofovir primenjuje istovremeno sa NSAIL, potrebno je pratiti funkciju bubrega na odgovarajući način.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, tenofovir treba primeniti samo ukoliko očekivana korist terapije prevazilazi potencijalne rizike, i preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega. Tenofovir se uglavnom eliminiše preko bubrega i izloženost tenofoviru se povećava kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega. Ograničeni podaci iz kliničkih studija sugerišu primenu tenofovira jednom dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min).

Kako je Tenofovir disoproxil Mylan dostupan samo u formi film tableta jačine 245 mg, za terapiju HBV infekcija kod odraslih pacijenata kod kojih primena čvrstih farmaceutskih oblika nije moguća ili kada je neophodno smanjivanje doze koje se ne može postići primenom film tableta sa 245 mg tenofoviridisoprosila, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija. Ukoliko nije dostupna alternativna terapijska opcija, mogu se primeniti produženi intervali između doza film tableta sa 245 mg tenofoviridisoprosila, kao što je prikazano u Tabeli 2. Ograničeni podaci iz kliničkih studija sugerišu da produženi interval doziranja nije optimalan i može da rezultuje povećanjem toksičnosti i eventualno neodgovarajućim odgovorom.

Tabela 2: Prilagođavanje preporučene dnevne doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

	Klirens kreatinina (mL/min)			Pacijenti na hemodijalizi*
	50-80	30-49*	10-29*	
tenofovir	Primena 245 mg jednom dnevno (prilagođavanje nije moguće kod leka Tenofovir disoproxil Mylan)	Primena 245 mg svakih 48 sati	Primena 245 mg svakih 72-96 sati (doziranje 2 puta nedeljno)	Može se primeniti 245 mg tenofoviridisoprosila svakih 7 dana nakon završetka sesije hemodijalize**

*Ova podešavanja doze nisu potvrđena u kliničkim studijama. Zato je potrebno pažljivo praćenje kliničkog odgovora na terapiju i funkcije bubrega.

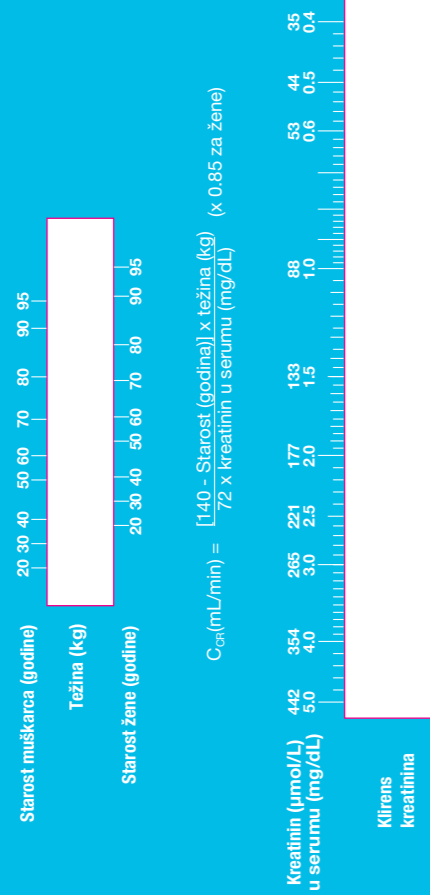
**Pretpostavka je da se obave 3 hemodijalize nedeljno, da svaka traje približno 4 sata ili da kumulativno traju 12 sati. Nije moguće dati preporuke za doziranje tenofovira kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 10 mL/min koji nisu na hemodijalizi.

Key:
Keyline (non print) ———
Cut line: ———
Fold line: - - -
Glue area: ■■■■■

Klizni lenjir za očitavanje vrednosti klirensa kreatinina

Uputstvo za upotrebu

1. Izjednačite težinu pacijenta sa njegovim godinama
2. Bez pomeranja skale, možete očitati vrednost kreatinina u serumu i klirensa kreatinina



Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek 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 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
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Tenofovir disoproxil Mylan, Predstavništvo BGP Products Switzerland GmbH Beograd – Novi Beograd, Bulevar Mihajla Pupina 115a

11 070 Novi Beograd, Srbija
pv.serbia@mylan.com

Dodatni primerci edukativnog materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Tenofovir disoprixil Mylan: Predstavništvo BGP Products Switzerland GmbH Beograd – Novi Beograd, Bulevar Mihajla Pupina 115a, 11 070 Novi Beograd, Srbija
pv.serbia@mylan.com

Edukativni materijal za lek Tenofovir disoproxil Mylan dostupan je u elektronskoj formi na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), u okviru podnaslova Upravljanje rizicima: <https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbedonosne-informacije/>.

Edukativni materijal je odobren od strane ALIMS-a pod brojem 515-06-00475-2018-2-005 od 30.08.2019.

MYL-RS-ED-08-18-TEN-001

PREPORUKE NAMENJENE
ZDRAVSTVENIM RADNICIMA
U POGLEDU PRILAGOĐAVANJA
DOZE I PRAĆENJA FUNKCIJE
BUBREGA KOD ODRASLIH
PACIJENATA SA HRONIČNIM
HEPATITISOM B KOJI PRIMAJU
TENOFVIRDISOPROKSIL

 Mylan

