

## **BŪTISKA INFORMĀCIJA PAR VIREAD DROŠUMU UN NIERU DARBĪBU**

2008.gada 30.aprīlī

Cienījamais ārsts!

### **Viread<sup>®</sup> (tenofovira dizoproksila fumarāts, tenofovirs DF)**

Nesen (papildus HIV ārstēšanai) Viread tika apstiprināta indikācija: hronisks B hepatīts. Tāpēc Gilead raksta šo vēstuli, lai visiem ārstiem, kas iesaistīti hroniska B hepatīta ārstēšanā, atgādinātu būtisku informāciju un rekomendācijas par drošu Viread lietošanu un nieru darbību. Minētā informācija atspoguļota šobrīd Eiropas Savienībā apstiprinātajā Viread zāļu aprakstā (ZA).

### **Pamatinformācija par Viread drošumu un nieru darbību**

Dati par Viread drošumu un efektivitāti pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti. **Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Viread drīkst lietot tikai, ja paredzami ārstēšanas guvumi ir lielāki par iespējamiem riskiem.**

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, jāievēro šādi Viread devas lietošanas intervāla pielāgošanas norādījumi un ierobežojumi:

- Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30-49 ml/min): pa vienai tabletei reizi 48 stundās.
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min): **Viread lietošana nav ieteicama.** Ja tomēr nav pieejams alternatīvs ārstēšanas veids un paredzami guvumi atsvēr iespējamos riskus, Viread var ordinēt reizi 72-96 stundās (zāļu deva tiek lietota divreiz nedēļā). Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, Viread var ordinēt reizi 7 dienās pēc hemodialīzes seansa.

### **Sīkākas rekomendācijas un informācija par drošumu**

- Viread tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Lietojot Viread klīniskajā praksē, ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu tubulopātiju (tostarp Fankoni sindromu) (Viread ZA 4.8. apakšpunkts).
- Pirms Viread terapijas sākšanas visiem pacientiem. ir jānosaka kreatinīna klīrenss
- Pirmajā zāļu lietošanas gadā nieru funkcijas (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā) ir jākontrolē ik pēc četrām nedēļām, bet pēc tam ik pēc trīs mēnešiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku, tostarp pacientiem, kuriem, iepriekš lietojot adefovira dipivoksilu, bija

radušies nieru darbības traucējumi, jāapsver biežāka nieru darbības kontroles nepieciešamība.

- Ja fosfātu līmenis serumā ir < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 50 ml/min, pacientiem, kas saņem Viread, nieru darbība ir atkārtoti jāpārbauda vienas nedēļas laikā, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 50 ml/min vai fosfātu līmenis serumā pazeminājies līdz < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), ir jāapsver arī Viread terapijas pārtraukšanas nepieciešamība.
- Viread *nedrīkst lietot* kopā ar Hepsera<sup>®</sup> (adefovira dipivoksilu) paaugstināta nieru toksiskuma riska dēļ.
- No Viread lietošanas *vajadzētu izvairīties*, ja vienlaikus vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Ja no vienlaicīgas Viread un nefrotoksisku zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība.

Šīs vēstules „Pielikumā” ir pievienoti šobrīd spēkā esošā (apstiprinātā) Viread ZA atbilstošie apakšpunkti ( 4.2. Devas un lietošanas veids, 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā, 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi un 4.8. Nevēlamās blakusparādības).

### **Aicinājums ziņot par novērotām blaknēm**

Atgādinām, ka par jebkurām novērotām iespējamām Viread blaknēm Jums jāziņo:

- saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā Zāļu valsts aģentūrai: Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003; fakss: +371 6 7078428; ar interneta starpniecību:  
<http://www.zva.gov.lv/index.php?id=369&top=369>
- firmas Gilead pārstāvim Latvijā Raimondam Sīmanim; tālr: +371 2 9372777.

Lai gūtu sīkāku informāciju vai apstiprinātā Viread ZA pilnu kopiju, lūdzam sazināties ar Centralpharma Communications SIA, tālr.: +371 6 745 0497.

Ar cieņu,



**Mark Sampson, MB ChB**  
**Senior Director, Medical Affairs - International**  
**Gilead Sciences Europe Ltd**

## PIELIKUMS

### Viread<sup>®</sup> zāļu apraksta apakšpunkti, kas atspoguļo informāciju un rekomendācijas par Viread drošumu un nieru darbību

#### 4.2 Devas un lietošanas veids

*Nieru mazspēja:* Tenofovirs tiek izvadīts ekskrēcijas veidā caur nierēm, un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās tenofovira iedarbība. Dati par tenofovira dizoproksila fumarāta drošību un efektivitāti pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) ir ierobežoti, kā arī nav izvērtēti ilgstoši drošības dati vieglu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) gadījumā. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tenofovira dizoproksila fumarātu drīkst lietot tikai, ja iespējamie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par iespējamajiem riskiem. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, ieteicams pielāgot devu lietošanas starplaikus.

*Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min):* Ierobežotie klīnisko pētījumu dati pamato tenofovira dizoproksila fumarāta lietošanu vienreiz dienā pacientiem ar viegļiem nieru darbības traucējumiem.

*Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30-49 ml/min):* Ieteikums, lietot 245 mg tenofovira dizoproksila (fumarāta veidā) reizi 48 stundās, ir balstīts uz vienreizējas devas farmakokinētisko datu modelēšanu HIV un HBV neinficētiem pacientiem ar dažādu pakāpju nieru darbības traucējumiem, to skaitā nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama hemodialīze, bet šis ieteikums nav apstiprināts klīniskos pētījumos. Tādēļ šiem pacientiem stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija pret ārstēšanu un nieru darbība (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

*Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze:* Devu nav iespējams adekvāti pielāgot, jo nav pieejami vajadzīgie tablešu stiprumi, tādēļ lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama. Ja nav pieejams alternatīvs ārstēšanas veids, var izmantot šādus pagarinātus starplaikus starp devām:

Smagi nieru darbības traucējumi: 245 mg tenofovira dizoproksila (fumarāta veidā) var nozīmēt reizi 72-96 stundās (devas lietošana divas reizes nedēļā).

Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze: 245 mg tenofovira dizoproksila (fumarāta veidā) var nozīmēt reizi 7 dienās pēc hemodialīzes seansa\*.

Devu pielāgošana klīniskos pētījumos nav apstiprināta. Simulācijas liecina, ka pagarināti starplaiki starp devām nav optimāls variants un šāda ārstēšana varētu radīt toksicitātes pieaugumu un neadekvātu atbildes reakciju. Tādēļ stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija pret ārstēšanu un nieru darbība (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

\* Parasti lietošana reizi nedēļā, ja tiek veikti trīs hemodialīzes seansi nedēļā, katrs aptuveni 4 stundas ilgs vai arī pēc 12 stundu kumulatīvās hemodialīzes.

Pacientiem, kuriem netiek veikta hemodialīze un kreatinīna klīrenss ir < 10 ml/min, nav iespējams sniegt norādījumus par devām.

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm:*

- Viread nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur tenofovira dizoproksila fumarātu (Truvada vai Atripla).
- Viread nedrīkst lietot arī kopā ar adefovira dipivoksilu.

*Nieru darbība:* Tenofovirs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Klīniskajā praksē, lietojot tenofovira dizoproksila fumarātu, ir ziņots par nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu tubulopātiju (tostarp Fankoni sindroms) (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Nieru drošība, lietojot tenofovīru, ir pētīta tikai ļoti nelielam pacientu skaitam ar nieru darbības traucējumiem ( $CL_{kr} < 80$  ml/min).

Pirms tenofovira dizoproksila fumarāta terapijas uzsākšanas ir ieteicama kreatinīna klīrensa noteikšana visiem pacientiem, un pirmā gada laikā nieru funkcijas monitorēšana (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā) ik pēc četrām nedēļām, un tad ik pēc trīs mēnešiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku, tostarp pacientiem, kuriem, iepriekš lietojot adefovira dipivoksilu, radušās problēmas ar nieru darbību, jāapsver biežāka nieru darbības kontroles nepieciešamība.

*Pacienti ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min, tostarp hemodialīzes pacienti:* Dati par tenofovira dizoproksila fumarāta drošību un efektivitāti pacientiem ar traucētu nieru darbību ir ierobežoti. Tādēļ tenofovira dizoproksila fumarātu drīkst lietot tikai, ja iespējamie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par iespējamiem riskiem. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) tenofovīru lietot nav ieteicams. Ja nav pieejams alternatīvs ārstēšanas veids, jāpielāgo devu lietošanas starplaiks un stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Ja fosfātu līmenis serumā ir < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 50 ml/min, pacientiem, kas saņem tenofovira dizoproksila fumarātu, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt apakšpunktu 4.8 proksimāla tubulopātija). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 50 ml/min vai fosfātu līmenis serumā pazeminājies līdz < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), ir jāapsver arī par tenofovira dizoproksila fumarāta terapijas pārtraukšanu.

No tenofovira dizoproksila fumarāta lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaikus vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles (piemēram, aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovirs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovirs vai interleikīns-2). Ja no vienlaicīgas tenofovira dizoproksila fumarāta un nefrotoksisku zāļu lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība.

Tenofovira dizoproksila fumarāts nav klīniski vērtēts pacientiem, kuri saņem zāles, kas tiek izdalītas pa to pašu nieru ceļu, tai skaitā, piedaloties transportolbaltumvielām – cilvēka organisko anjonu transportētājvielai (*human organic anion transporter, hOAT*) 1 un 3 vai pret vairākiem medikamentiem rezistentajam proteīnam 4 (*multidrug resistant protein 4, MRP 4*) (piemēram, cidofovīru - zināmas nefrotoksiskas zāles). Šīs nieru transportolbaltumvielas, iespējams, nosaka tenofovira un cidofovīra tubulāro sekrēciju un daļēji - elimināciju caur nierēm. Tātad zāļu, kas tiek izdalītas pa to pašu nieru ceļu, tai skaitā, piedaloties transportolbaltumvielām *hOAT 1* un 3 vai *MRP 4*, farmakokinētika vienlaicīgas lietošanas gadījumā var mainīties. Ja vien nav absolūti nepieciešams, šīs zāles, kas tiek izdalītas pa to pašu nieru ceļu, nav ieteicams lietot vienlaikus, bet, ja no lietošanas nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība (skatīt apakšpunktu 4.5).

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:*

Viread nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur tenofovira dizoproksila fumarātu (Truvada vai Atripla).

Viread nedrīkst lietot arī kopā ar adefovīra dipivoksilu.

*Zāles, kas tiek izvadītas caur nierēm:* Tā kā tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, tenofovira dizoproksila fumarāta vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas samazina nieru darbību vai kavē aktīvo tubulāro sekrēciju, izmantojot transportolbaltumvielas *hOAT 1*, *hOAT 3* vai *MRP 4*, (piemēram, cidofovīrs), var paaugstināt tenofovira un/vai vienlaicīgi ievadīto zāļu koncentrāciju serumā.

No tenofovira dizoproksila fumarāta lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaikus vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Uzskaitītas dažas no tām, bet ne visas: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (skatīt apakšpunktu 4.4).

Takrolīms var ietekmēt nieru darbību, tādēļ, to vienlaicīgi lietojot ar tenofovira dizoproksila fumarātu, ieteicama stingra kontrole.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Biežums definēts kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), ieskaitot atsevišķus gadījumus, vai nav zināms (tiek novērtēts pēcreģistrācijas drošības novērošanas laikā un sastopamības biežumu nevar paredzēt no pieejamās informācijas).

*Nieru un urīnceļu traucējumi:*

Reti: nieru darbības traucējumi, akūti nieru darbības traucējumi, proksimāla tubulopātija (tostarp Fankoni sindroms), paaugstināts kreatinīna līmenis

Ļoti reti: akūta tubulāra nekroze

Biežums nav zināms: nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu), nefrogēniskais bezcukura diabēts