

# PORADA DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO DOTYCZĄCA STOSOWANIA fosforanu TENOFOWIRU DIZOPROKSYLU (TD) W LECZENIU MŁODZIEŻY Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU B<sup>1</sup>

W niniejszej broszurze zawarto ważne informacje dotyczące postępowania uwzględniającego potencjalny wpływ fosforanu dizoproksylu tenofowiru (TD) na nerki i układ kostny u młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) w wieku od 12 do <18 roku życia, o masie ciała  $\geq 35$  kg oraz zaleceń dotyczących dawkowania TD w tej populacji.<sup>1</sup>

## Ważne aspekty, jakie należy wziąć pod uwagę

- U pacjentów zakażonych wirusami HIV i HBV istnieje zwiększone ryzyko choroby nerek w powiązaniu ze stosowaniem produktów zawierających dizoproksyl tenofowiru, takich jak dizoproksyl tenofowiru Zentiva 245 mg;
- W leczeniu młodzieży zalecane jest podejście wielodyscyplinarne;
- Przed rozpoczęciem leczenia TD u wszystkich pacjentów zalecana jest kontrola klirensu kreatyniny i stężenia fosforanów w surowicy;
- W trakcie leczenia TD należy regularnie kontrolować czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) – po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek (patrz Tabela 1);
- U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zaburzeń czynności nerek konieczna jest częstsza kontrola czynności nerek;
- Nie należy stosować TD u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek;
- Należy powtórnie skontrolować czynność nerek w ciągu 1 tygodnia, jeśli w trakcie leczenia TD potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $<3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l);
- W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości związanych z nerkami, należy skonsultować się z nefrologiem i rozważyć przerwanie leczenia TD. Należy także rozważyć przerwanie leczenia TD w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono żadnej innej przyczyny tego zaburzenia;
- Należy unikać równoczesnego stosowania nefrotoksycznych produktów leczniczych lub sytuacji w których były one stosowane niedawno;
- TD może powodować obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD). Wpływ zmian BMD związanych ze stosowaniem TD na zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości w długofalowej perspektywie czasowej u młodzieży jest obecnie nieznany;
- W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości, należy to skonsultować z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

## Postępowanie w przypadku wpływu na nerki

Istnieją wątpliwości dotyczące długotrwałego oddziaływania na kości i toksycznego wpływu na nerki. Dodatkowo nie wiadomo, czy toksyczny wpływ na nerki jest odwracalny. Dlatego zalecane jest podejście wielodyscyplinarne, aby w odpowiedni sposób rozpatrzyć, w każdym przypadku indywidualnie, stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem, podjąć decyzję o odpowiedniej kontroli w trakcie leczenia (włączając decyzję o odstawieniu leczenia) oraz rozważyć konieczność suplementacji. W badaniach klinicznych i w obserwacji prowadzonej w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem po dopuszczeniu TD do obrotu u osób dorosłych stwierdzano przypadki niewydolności nerek, zaburzenia czynności nerek oraz tubulopatii kanalików bliższych (w tym zespół Fanconiego). U niektórych pacjentów tubulopatii bliższych kanalików nerkowych towarzyszyła miopatia, osteomalacja (objawiająca się bólem kości i niezbyt często przyczyniająca się do złamań), rabdomioliza, osłabienie mięśni, hipokalemia i hipofosfatemia. Nie zaleca się stosowania TD u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy rozpoczynać leczenia TD u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, a leczenie należy przerwać u młodzieży, gdy w trakcie leczenia wystąpią zaburzenia czynności nerek. Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek u pacjentów w wieku młodzieńczym bez czynników ryzyka chorób nerek przed rozpoczęciem leczenia TD i w jego trakcie podano w Tabeli 1. U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zaburzeń czynności nerek konieczna jest częstsza kontrola czynności nerek.

**Tabela 1: Kontrola czynności nerek u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek<sup>1</sup>**

	Przed leczeniem TD	W trakcie pierwszych 3 miesięcy podawania TD	Ponad 3 miesiące podawania TD
<b>Częstotliwość</b>	wyjściowo (stan początkowy)	po 2 do 4 tygodniach i po 3 miesiącach	co 3-6 miesięcy
<b>Parametr</b>	klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy	klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy	klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy

Jeśli stężenie fosforanów wynosi  $<3,0$  mg/dl ( $0,96$  mmol/l), czynność nerek należy ocenić powtórnie w ciągu 1 tygodnia, dodatkowo oznaczając stężenia glukozy we krwi, potasu we krwi i glukozy w moczu. W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości związanych z nerkami, należy skonsultować się z nefrologiem i rozważyć przerwanie leczenia TD. Przerwanie leczenia TD należy także rozważyć w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono żadnej innej przyczyny tego zaburzenia.<sup>1</sup>

Wyższe ryzyko zaburzeń czynności nerek stwierdzono u pacjentów otrzymujących TD w połączeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym małymi dawkami rytonawiru lub kobicystatu (*boosted PI*). U takich pacjentów wymagana jest ścisła kontrola czynności nerek. U pacjentów z czynnikami ryzyka chorób nerek należy uważnie ocenić równoczesne podawanie TD z inhibitorem proteazy wzmocnionym małymi dawkami innych leków.

Należy unikać stosowania TD w przypadku równoczesnego lub niedawnego stosowania nefrotoksycznego produktu leczniczego (np. aminoglikozydów, amfoterycyny B, foskarnetu, gancyklowiru, pentamidyny, wankomycyny, cydofowiru lub interleukiny 2) oraz leków wydzielanych tą samą drogą. Jeśli nie da się uniknąć równoczesnego stosowania TD i środków nefrotoksycznych, czynność nerek należy kontrolować raz w tygodniu.

Stwierdzano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania wysokiej dawki lub kilku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów leczonych TD i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. W przypadku równoczesnego stosowania TD i NLPZ należy odpowiednio kontrolować czynność nerek<sup>1</sup>.

### **Postępowanie w przypadku wpływu na kości**

TD może powodować obniżenie BMD. Przypadki obniżenia BMD stwierdzono u młodzieży zakażonej HBV. Wskaźniki Z-score BMD po 72 tygodniach u osób, które otrzymywały TD były niższe niż stwierdzane u osób, które otrzymywały placebo. Wpływ zmian BMD związanych ze stosowaniem TD na zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości w długofalowej perspektywie czasowej jest obecnie nieznany. W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości, należy skonsultować się z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

### **Zalecenia dotyczące dawkowania dizoproksylu tenofowiru Zentiva 245 mg u młodzieży**

Lek **dizoproksyl tenofowiru Zentiva 245 mg** tabletki powlekane jest zatwierdzony do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do  $<18$  lat i o masie ciała  $\geq 35$  kg z wyrównaną chorobą wątroby i cechami immunologicznie aktywnej choroby, tj. aktywną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością ALT w surowicy i cechami histologicznymi aktywnego zapalenia i/lub włóknienia.

U młodzieży w wieku od 12 do  $<18$  lat i o masie ciała  $\geq 35$  kg zalecana dawka dizoproksylu tenofowiru Zentiva wynosi 245 mg (jedna tabletki) raz na dobę, przyjmowana doustnie w trakcie posiłku. Optymalny czas trwania leczenia jest obecnie nieznany.

Nie ma obecnie danych dotyczących stosowania leku u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, w wieku od 2 do  $<12$  lat lub o masie ciała  $<35$  kg.<sup>1</sup>

TD jest także dostępny na rynku w innej dogodnej postaci granulatu 33 mg/g (należy sprawdzić dostępność), który jest zalecany dla młodzieży w wieku od 12 do  $<18$  roku życia, jeśli postać dawki stałej nie jest odpowiednia.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem podanego krajowego systemu zgłaszania.

---

#### **Piśmiennictwo:**

1. Dizoproksyl tenofowiru Zentiva 245 mg Charakterystyka Produktu Leczniczego