

**Viktig informasjon
til helsepersonell som behandler**

HBV-pasienter

(voksne og barn)

med tenofovir disoproksil

TEVA 245 mg filmdrasjerte tabletter

Til helsepersonell som behandler **voksne med HBV**

Renal håndtering og dosejustering for Tenofovir Disoproksil¹

Pasienter med kronisk hepatitt B (kronisk HBV) er i fare for å få nyreskader i forbindelse med bruk av produkter som inneholder tenofovir disoproksil. Spesielle anbefalinger knyttet til voksne pasienter som gjennomgår behandlingsregimer basert på tenofovir disoproksil, er angitt nedenfor:

Viktige aspekter som må vurderes

- Før oppstart av behandling med tenofovir disoproksil, skal kreatinin-clearance kontrolleres for alle pasienter
- Nyrefunksjonen (kreatinin-clearance og serumfosfat) må overvåkes regelmessig under behandlingen (etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon) (se tabell 1)
- Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere
- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, skal tenofovir disoproksil bare brukes hvis den potensielle nytten av behandlingen er større enn den mulige risikoen. Det kan også være aktuelt å forlenge intervallet mellom doseringer (se tabell 2)
- Hos pasienter med en reduksjon i kreatinin-clearance til <50 ml/min eller et fall i serumfosfat til <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), bør seponering av tenofovir disoproksil vurderes
- Tenofovir disoproksil skal ikke administreres sammen med, eller etter nylig bruk av nefrotoksiske legemidler

Renal sikkerhetsprofil for tenofovir disoproksil i studier av kronisk HBV

I studier med pasienter med kontrollert kronisk HBV, ble renale hendelser (økt serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl, serumfosfat <2 mg/dl eller kreatinin-clearance <50 ml/min) bekreftet hos 1,5 % av pasientene som hadde tatt tenofovir disoproksil i 288 uker.²

Oppfølging av sikkerhet etter markedsføring (alle indikasjoner)

Det er rapportert sjeldne tilfeller av akutt nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon og proksimal renal tubulopati (inkluderer Fanconis syndrom). Hos enkelte pasienter ble proksimal renal tubulopati assosiert med myopati, osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller førte til benbrudd), raddomyolyse, muskelsvakhet, hypokalemi og hypofosfatemi.¹

Overvåking av nyrefunksjonen

Det er anbefalt å overvåke nyrefunksjonen hos alle pasienter før og under behandling med tenofovir disoproksil, se nedenfor i tabell 1.

Tenofovir disoproksil bør ikke tas samtidig som, eller umiddelbart etter, nefrotoksiske legemidler og medikamenter med samme eliminasjonsvei. I tilfelle samtidig bruk, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.¹

Hvis serumfosfatnivået er <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatinin-clearance synker til <50 ml/min hos pasienter som får tenofovir disoproksil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet, og konsentrasjonen av glukose i urinen. Hos pasienter med en bekreftet reduksjon i kreatinin-clearance til <50 ml/min, eller nedsatt serumfosfat til <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), bør seponering av tenofovir disoproksil vurderes.¹

Tabell 1: Overvåking av nyrefunksjonen¹

	Før behandling med tenofovir disoproksil	Under behandling med tenofovir disoproksil *		
Frekvens	Ved starten (initial status)	Etter 2 til 4 uker med behandling	Etter 3 måneder med behandling	Deretter, regelmessig hver 3. til 6. måned
Parameter	Kreatinin-clearance	Kreatinin-clearance og serumfosfat	Kreatinin-clearance og serumfosfat	Kreatinin-clearance og serumfosfat

** Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.*

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Tenofovir disoproksil skal bare brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom den potensielle nytten av behandlingen er større enn den mulige risikoen. Det anbefales å overvåke nyrefunksjonen nøye. Tenofovir disoproksil elimineres hovedsakelig via nyrene, og eksponering for tenofovir er større hos pasienter med en nyrefunksjonssykdom. På bakgrunn av de begrensede data fra kliniske studier med pasienter som lider av lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance 50–80 ml/min), anbefales det å administrere tenofovir disoproksil én gang daglig. Anbefalinger for justering av doseringsintervallet hos pasienter med kreatinin-clearance <50 ml/min, er angitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2:
Justering av doseringsintervallet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon¹

	Kreatinin-clearance (ml/min)			Hemodialyse-pasienter
	50 - 80	30 - 49	10 - 29	
Anbefalt doserings-intervall for tenofovir disoproksil	Hver 24. time (justering ikke nødvendig)	Hver 48. time*	Ikke anbefalt for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance <30 ml/min) eller hemodialyse-pasienter. Hvis det ikke finnes tilgjengelige behandlingsalternativer, kan intervallene mellom doseringene forlenges: alvorlig nedsatt nyrefunksjon – hver 72.– 96. time (dosering to ganger per uke); hemodialyse-pasienter – hver 7. dag etter fullført hemodialysesyklus.**	

** Det anbefales å justere doseringsintervallet hos pasienter med kreatinin-clearance mellom 30 og 49 ml/min. Dette doseringsintervallet har ennå ikke blitt bekreftet i kliniske studier, derfor skal klinisk respons på behandlingen hos slike pasienter overvåkes nøye. Begrensede data fra kliniske studier tyder på at et langvarig intervall mellom dosene ikke er optimalt, og at det kan resultere i økt toksisitet og en mulig utilstrekkelig respons.*

*** En ukentlig dose forutsetter normalt 3 hemodialyseøkter à 4 timer, eller kumulativ hemodialyse etter 12 timer. Det er ikke mulig å anbefale en dose for ikke-hemodialysepasienter som bruker tenofovir disoproksil med kreatinin-clearance på <10 ml/min.¹*

Til helsepersonell som behandler **pediatriske HBV-pasienter**

Renal håndtering og dosejustering for Tenofovir Disoproksil¹

Pediatriske pasienter med kronisk hepatitt B er i fare for nyreskader i forbindelse med bruk av produkter som inneholder tenofovir disoproksil. Det er usikkerhet forbundet med langtidseffekten på skjelett- og renal toksisitet i den pediatriske populasjonen. I tillegg kan ikke reversibiliteten av renal toksisitet fullstendig bestemmes. Derfor anbefales en tverrfaglig tilnærming for pediatriske pasienter slik at nytte/risiko balansen kan vurderes individuelt, og egnet overvåking under behandlingen (inkl. beslutning om seponering) og behov for supplering avgjøres. Spesielle anbefalinger knyttet til pediatriske pasienter som gjennomgår behandlingsregimer basert på tenofovir disoproksil, er angitt nedenfor:

Viktige aspekter som må vurderes

- Bruk av tenofovir disoproksil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon
- Tenofovir disoproksil skal ikke innledes hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og skal seponeres hos pediatriske pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandling med tenofovir disoproksil
- Før oppstart av behandling med tenofovir disoproksil, skal kreatinin-clearance kontrolleres for alle pasienter
- Nyrefunksjonen (kreatinin-clearance og serumfosfat) må overvåkes regelmessig under behandlingen (etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon) (se tabell 1 nedenfor).
- Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.
- Tenofovir disoproksil skal ikke administreres sammen med, eller etter nylig bruk av nefrotoksiske legemidler
- Tenofovir disoproksil kan gi en reduksjon i benmineraltettheten (BMD). Effektene av endringer i BMD forbundet med tenofovir disoproksil på beinohelse over lang tid og fremtidig risiko for frakturer, er per i dag ikke kjent
- Hvis beinabnormaliteter oppdages eller mistenkes hos pediatriske pasienter, bør man henvise til undersøkelse hos endokrinolog og/eller nefrolog

Overvåking av nyrefunksjonen

Anbefalingene for overvåking av nyrefunksjonen hos alle pasienter før og under behandling med tenofovir disoproksil, er angitt nedenfor i tabell 1.

Tenofovir disoproksil bør ikke tas samtidig som, eller umiddelbart etter, nefrotoksiske legemidler og medikamenter med samme eliminasjonsvei. I tilfelle samtidig bruk, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.¹

Hvis serumfosfat blir bekreftet til å være <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrik pasient som får tenofovir disoproksil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet, og konsentrasjonen av glukose i urinen. Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av seponering.

Tabell 1: Overvåking av nyrefunksjonen¹

	Før behandling med tenofovir disoproksil	Under behandling med tenofovir disoproksil*		
Frekvens	Ved starten (initial status)	Etter 2 til 4 uker med behandling	Etter 3 måneder med behandling	Deretter, regelmessig hver 3. til 6. måned
Parameter	Kreatinin-clearance	Kreatinin-clearance og serumfosfat	Kreatinin-clearance og serumfosfat	Kreatinin-clearance og serumfosfat

* Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Referanser:

1. TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA Preparatomtale
2. Marcellin P et al. AASLD 2012, Poster 374

TEVA

Norway

Teva Norway AS Tel: +47 66775590- www.tevapharm.no