



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

## TÄRKEÄÄ MUNUAISTURVALLISUUSTIETOA VIREADIN KÄYTÖSTÄ

30. huhtikuuta 2008

Arvoisa lääkäri,

### **Viread® (tenofoviiridisoproksiilifumaraatti, tenofoviiri DF)**

Koska Vireadin käyttö on hyväksytty HIV:in hoidon lisäksi kroonisen hepatiitti B:n hoitoon, on Gilead laatinut kirjeen varmistukseksi, että kaikki kroonisen hepatiitti B:n hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat tietoisia Vireadin uusimmassa eurooppalaisessa valmisteyhteenvedossa esitetyistä tärkeistä munuaisturvallisuustiedoista ja suosituksista.

### **Tärkeitä munuaisturvallisuutta koskevia seikkoja**

Vireadin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on rajallista tietoa. **Sen vuoksi Vireadia tulee käyttää potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski.**

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, Vireadin annosvälin muuttaminen ja rajoitukset tulee huomioida:

- Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min): yksi tabletti 48 tunnin välein
- Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min): **Vireadin käyttöä ei suositella.** Jos vaihtoehtoisia hoitoa ei kuitenkaan ole käytettävissä, ja mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin riski, Vireadia voidaan antaa 72-96 tunnin välein (annostelu kahdesti viikossa). Hemodialyysipotilaille Vireadia voidaan antaa 7 päivän välein hemodialyysihoidon jälkeen.

### **Lisätietoa ja suosituksia turvallisuudesta**

- Viread poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä Vireadia kliinisesti (Vireadin valmisteyhtenveto, kohta 4.8).
- Kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma tulee laskea ennen Viread-hoidon aloittamista.
- Munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja seerumin fosfaattia) tulee seurata neljän viikon välein ensimmäisen vuoden aikana ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, mukaan lukien potilaat, joilla on aiemmin



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

esiintynyt munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia adefoviiridipivoksiilihoidon aikana, on harkittava munuaisten toiminnan tiheämpää seurantaa.

- Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinipuhdistuma on laskenut < 50 ml/min kenellä tahansa Vireadia saavalla potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen. Viread-hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on laskenut < 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).
- Vireadia *ei tule* antaa samanaikaisesti Hepsera<sup>®</sup>:n (adefoviiridipivoksiili) kanssa suurentuneen munuaistoksisuuden riskin vuoksi.
- Vireadin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen *tulee välttää*. Munuaisten toimintaa tulee seurata viikottain potilailla, joiden on pakko käyttää samanaikaisesti Vireadia ja nefrotoksisia lääkkeitä.

Tähän kirjeeseen on liitetty kyseiset kohdat (kohdat 4.2 Annostus ja antotapa, 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 4.8 Haittavaikutukset) Vireadin hyväksytyistä ajantasaisista valmisteyhteenvedoista Liitteessä I.

## Ilmoituspyyntö

Kaikki epäillyt Vireadin haittavaikutukset tulee ilmoittaa Gileadille ja/tai Lääkelaitokselle kansallisen ilmoitusmenettelyn mukaisesti kuten alla kuvattu.

Ilmoituksen lääkkeen haittavaikutuksesta voi tehdä sähköisesti (suositeltava ilmoitusmuoto) tai Lääkelaitoksen lomakkeella nro 720 ”Ilmoitus epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta”. Lisätietoja [www.nam.fi](http://www.nam.fi)

Ilmoitukset voi toimittaa suoraan Gileadille sähköpostitse osoitteeseen [csafety@gilead.com](mailto:csafety@gilead.com) tai puhelimitse numeroon +44 1223 897500.

Lisätietoja tai ajantasaiset täydelliset Vireadin valmisteyhteenvedot antaa Oy Swedish Orphan Ab, Rajatorpantie 41, 01640 Vantaa, puh/tel +358 (0)9 8520 2150.

Kunnioittaen

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

## LIITE I

### Viread® valmisteyhteenveto – munuaisturvallisuustietoa ja suosituksia

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Munuaisten vajaatoiminta:* Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta ja tenofoviirialtistus lisääntyy heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), on rajallista tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tulee käyttää potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Annosvälin muuttamista suositellaan potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min.

*Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min):* Rajallinen tieto kliinisistä tutkimuksista tukee tenofoviiridisoproksiilifumaraatin päivittäisen kerta-annoksen käyttöä potilaille, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

*Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min):* 245 mg tenofoviiridisoproksiilin (fumaraattina) annostelua 48 tunnin välein suositellaan perustuen kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen mallitukseen henkilöillä, joilla ei ole HIV- eikä HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien henkilöt, joilla on vaativa loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saavat hemodialyysihoitoa. Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat:* Riittävää annoksen muuttamista ei voida toteuttaa vaihtoehtoisten tablettien vahvuuksien puuttuessa, minkä vuoksi käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, pidennettyjä annosvälejä voidaan käyttää seuraavalla tavalla:

Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta: 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) voidaan antaa 72-96 tunnin välein (annostelu kahdesti viikossa).

Hemodialyysipotilaat: 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) voidaan antaa 7 päivän välein hemodialyysihoidon jälkeen\*.

Näitä annoksen muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Simulaatioissa on saatu viitteitä siihen, että pidennetty annosväli ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

\* Normaalisti annostus kerran viikossa jos noin 4 tunnin kestoisia hemodialyysihoidoja on kolme viikossa, muutoin yhteensä 12 tunnin dialyysihoidon jälkeen.

Annossuositusta ei voida antaa potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoidoa ja joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 10$  ml/min.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto:*

- Vireadia ei tule antaa muiden tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävien lääkevalmisteiden (Truvada tai Atripla) kanssa.
- Vireadia ei myöskään tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

*Munuaisten toiminta:* Tenofoviiri poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia kliinisesti (ks. kohta 4.8).

Tenofoviirin munuaisturvallisuutta on tutkittu ainoastaan hyvin vähän potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ( $\text{CrCl} < 80$  ml/min).

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma lasketaan ennen tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoidon aloittamista ja että munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja seerumin fosfaattia) myös seurataan neljän viikon välein ensimmäisen vuoden aikana, ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, mukaan lukien potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia adefoviiridipivoksiilihoidon aikana, on harkittava munuaisten toiminnan tiheämpää seurantaa.

*Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 50$  ml/min, mukaan lukien hemodialyysipotilaat:* Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on rajallisesti tietoa. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tulee käyttää vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Tenofoviirin käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min). Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, annosväliä tulee muuttaa ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Jos seerumin fosfaatti on  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinipuhdistuma on laskenut  $< 50$  ml/min kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilifumaraattia saavalla potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on laskenut  $< 50$  ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l).



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

Tenofoviirisidoproksiilifumaraatin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarnaatti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri tai interleukiini-2). Munuaisten toimintaa tulee seurata viikottain potilailla, joiden on pakko käyttää samanaikaisesti tenofoviirisidoproksiilifumaraattia ja nefrotoksisia lääkkeitä.

Tenofoviirisidoproksiilifumaraattia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreitillä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa taten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikottain (ks. kohta 4.5).

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*Samanaikaista käyttöä ei suositella:*

Vireadia ei tule antaa muiden tenofoviirisidoproksiilifumaraattia sisältävien lääkkevalmisteiden (Truvada tai Atripla) kanssa.

Vireadia ei myöskään tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

*Munuaisten kautta poistuvat lääkkevalmisteet:* Koska tenofoviiri poistuu ensisijassa munuaisten kautta, tenofoviirisidoproksiilifumaraatin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä kuljettajaproteiinien hOAT 1, hOAT 3 tai MRP 4 (esim. sidofoviiri) kautta, voi lisätä tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

Tenofoviirisidoproksiilifumaraatin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarnaatti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri tai interleukiini-2 (ks. kohta 4.4).

Koska takrolimuusi voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, tarkkaa seuranta suositellaan, kun sitä annetaan samanaikaisesti tenofoviirisidoproksiilifumaraatin kanssa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Esiintyvyys on jaettu erittäin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaisiin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) tai erittäin harvinaisiin ( $< 1/10\ 000$ ) mukaan lukien yksittäiset raportit tai ei tunnetut



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

(markkinoilletulon jälkeisen turvallisuusseurannan aikana todettuja, joiden esiintyvyyttä ei voida arvioida nykytiedon perusteella).

*Munuaiset ja virtsatie:*

Harvinaiset: munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä), kohonnut kreatiniini

Hyvin harvinaiset: akuutti tubulusnekroosi

Tuntemattomat: nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti), nefrogeeninen diabetes insipidus