



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

VIKTIG RENAL SIKKERHETSINFORMASJON VEDRØRENDE BRUK AV VIREAD

30.april 2008

Kjære helsepersonell!

Viread® (tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovir DF)

Etter at Viread nylig er blitt godkjent for indikasjonen behandling av kronisk hepatitt B, i tillegg til behandling av HIV, skriver Gilead for å være sikker på at alt helsepersonell som er involvert i behandlingen av hepatitt B er kjent med viktig sikkerhetsinformasjon knyttet til nedsatt nyrefunksjon og anbefalingene i den gjeldende europeiske preparatomtalen for Viread.

Viktige beskjeder om renal sikkerhet

Det finnes begrensede data om Vireads sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. **Derfor skal Viread bare brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene.**

For pasienter med kreatininclearance på < 50 ml/min er det nødvendig å følge anbefalt justeringer av doseintervallet for Viread, jfr. følgende restriksjoner:

- Moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min): En tablett hver 48. time
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min): **Bruk av Viread anbefales ikke.** Dersom det imidlertid ikke finnes tilgjengelig alternativ behandling, og de mulige fordelene veier opp for risikoen, kan Viread administreres hver 72.-96. time (dosering to ganger i uken). Til hemodialysepasienter kan Viread administreres hver 7. dag etter at en hemodialyseøkt er fullført.

Ytterligere anbefalinger og informasjon om sikkerhetsaspektet

- Viread elimineres hovedsakelig via nyrene. Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom) har vært rapportert etter bruk av Viread i klinisk praksis (produktomtalen av Viread, pkt. 4.8).
- Kreatininclearance bør beregnes hos alle pasienter før behandling med Viread igangsettes.
- Nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) bør også kontrolleres hver fjerde uke i det første året og deretter i intervaller på tre måneder. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som tidligere har hatt nyreproblemer mens de har fått adefovirdipivoksil, bør det overveies å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

- Hvis serumfosfatnivået er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 50 ml/min hos en pasient som får Viread, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av sukker- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av sukker i urinen. Avbryting av behandling med Viread bør også vurderes hos pasienter med reduksjon i kreatininclearance til < 50 ml/min eller reduksjon i serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).
- Viread *må ikke* administreres samtidig med Hepsera[®] (adefovirdipivoksil) på grunn av økt risiko for renal toksisitet.
- Bruk av Viread *bør unngås* sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av Viread og nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.

De relevante avsnittene (pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte, 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon og 4.8 Bivirkninger) i den allerede godkjente preparatomtalen for Viread står i Vedlegg I til dette brevet.

Oppfordring til rapportering

Enhver mistanke om at Viread gir bivirkninger skal rapporteres til Gilead og/eller Statens Legemiddelverk via RELIS i din helseregion i overensstemmelse med vanlige rutiner for spontanerapportering som vist nedenfor.

Statens legemiddelverk, Sven Oftedals vei 6, 0950 OSLO

Telefon: +47 22 89 77 00

Telefaks: +47 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no

www.relis.no

Rapporter kan sendes direkte til Gilead på e-post til csafety@gilead.com eller på telefon +44 1223 897500.

For ytterligere informasjon eller et fullstendig eksemplar av den nåværende preparatomtalen for Viread, vennligst kontakt:

SWEDISH ORPHAN AS

Trollåsveien 6

N-1414 Trollåsen

Tlf: + 47 66 82 34 00

Vennlig hilsen



Mark Sampson, MB ChB

Senior Director, Medical Affairs - International

Gilead Sciences Europe Ltd

VEDLEGG I

Viread® SmPC – renal sikkerhetsinformasjon og anbefalinger

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nyreinsuffisiens: Tenofovir elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for tenofovir øker hos pasienter med nyredysfunksjon. Det finnes begrensede data om tenofovirdisoproksilfumarats sikkerhet og effekt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min), og sikkerhetsdata over lang tid for mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er ikke evaluert. Derfor skal tenofovirdisoproksilfumarat bare brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Det anbefales å justere doseringsintervallet for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min): Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang daglig med tenofovirdisoproksilfumarat hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon.

Moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min): Administrering av 245 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat) hver 48. time anbefales basert på modellering av farmakokinetiske enkeltdosedata hos ikke-HIV- og ikke-HBV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresykdom i siste stadium (som krever hemodialyse), men dette er ikke bekreftet i kliniske studier. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og hemodialysepasienter: Adekvat justering av doseringen kan ikke anvendes på grunn av mangel på alternative tablettstyrker, derfor anbefales ikke bruk hos denne pasientgruppen. Dersom det ikke finnes tilgjengelig alternativ behandling, kan forlengede doseringsintervaller brukes på følgende måte:

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon: 245 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat) kan administreres hver 72.-96. time (dosering to ganger i uken).

Hemodialysepasienter: 245 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat) kan administreres hver 7. dag etter at en hemodialyseøkt er fullført*.

Disse dosejusteringene er ikke bekreftet i kliniske studier. Simuleringer indikerer at forlenget doseringsintervall ikke er optimalt og kan føre til økt toksisitet og mulig inadekvat respons. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

* Vanligvis tilsier dosering en gang per uke tre hemodialyseøkter per uke, hver med omtrent 4 timers varighet, eller etter 12 timers samlet hemodialyse.

Ingen doseringsanbefalinger kan gis for ikke-hemodialysepasienter med kreatininclearance < 10 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrering av andre legemidler:

- Viread må ikke administreres sammen med andre legemidler som inneholder tenofoviridisoprosilfumarat (Truvada eller Atripla).
- Viread må heller ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Nyrefunksjon: Tenofovir elimineres hovedsakelig via nyrene. Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconi-syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofoviridisoprosilfumarat i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Nyresikkerhet med tenofovir er bare studert i svært begrenset grad hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 80 ml/min).

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før behandling med tenofoviridisoprosilfumarat igangsettes, og at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) også kontrolleres hver fjerde uke i det første året, og deretter hver tredje måned. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som tidligere har hatt nyreproblemer mens de har fått adefovirdipivoksil, bør det overveies å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hemodialysepasienter: Det finnes begrensede data om tenofoviridisoprosilfumarats sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor skal tenofoviridisoprosilfumarat bare brukes dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) anbefales ikke bruk av tenofovir. Dersom det ikke finnes alternativ behandling, må doseringsintervallet justeres, og nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hvis serumfosfatnivået er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 50 ml/min hos en pasient som får tenofoviridisoprosilfumarat, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av sukker- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av sukker i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Avbryting av behandling med tenofoviridisoprosilfumarat bør også vurderes hos pasienter med nedsatt kreatininclearance til < 50 ml/min eller nedsatt serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Bruk av tenofoviridisoprosilfumarat bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av tenofoviridisoprosilfumarat og nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Tenofovirdisoproksilfumarat er ikke blitt klinisk evaluert hos pasienter som tar legemidler som utskilles av den samme renale banen, herunder transportproteiner, *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3, eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et kjent nefrotoksisk legemiddel). Disse renale transportproteinene kan være ansvarlig for tubulær utskillelse og delvis for nyrens eliminering av tenofovir og cidofovir. Som en konsekvens kan farmakokinetikken til disse legemidlene, som utskilles av den samme renale banen, herunder transportproteinene hOAT 1 og 3 eller MRP 4, bli modifisert om de gis samtidig. Med mindre det er helt nødvendig, er samtidig bruk av disse legemidlene, som utskilles av den samme renale banen, ikke anbefalt, men hvis slik bruk ikke kan unngås, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk er ikke anbefalt:

Viread må ikke administreres sammen med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat (Truvada eller Atripla).

Viread må heller ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Legemidler som elimineres via nyrene: Ettersom tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrering av tenofovirdisoproksilfumarat og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær utskilling via transportproteinene hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (for eksempel cidofovir), øke konsentrasjonen av tenofovir og eller legemidlene som administreres samtidig, i serum.

Bruk av tenofovirdisoproksilfumarat bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Siden takrolimus kan påvirke nyrefunksjonen, anbefales nøye overvåkning når dette administreres samtidig med tenofovirdisoproksilfumarat.

4.8 Bivirkninger

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte tilfeller eller ikke kjente (identifisert ved sikkerhetsundersøkelser etter markedsføring hvor det ikke er mulig å estimere frekvensen fra tilgjengelige data).

Sykdommer i nyre og urinveier:

Sjeldne: nyresvikt, akutt nyresvikt, proksimal tubulopati (inkluderer Fanconis syndrom), økt kreatinin

Svært sjeldne: akutt tubulær nekrose

Ikke kjente: nefritt (inkludert akutt interstitial nefritt), nefrogen diabetes insipidus