

**INFORMIRANI PRISTANAK RODITELJA MALOLJETNOG BOLESNIKA
OBOLJELOG OD COVID-19 ZA ANTIVIRUSNO LIJEČENJE LIJEKOM KALETRA
(lopinavir/ritonavir)**

Poštovani/poštovana,

Vašem djetetu dijagnosticirana je bolest COVID-19, uzrokovana novootkrivenim koronavirusom (SARS-CoV-2). Prema preporukama Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu i Hrvatskog društva za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora, klinički oblik bolesti klasificira se prema sljedećim kriterijima:

Klinički oblik bolesti	Definicija
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnici sa simptomima nekomplikirane infekcije gornjeg dišnog sustava, sa simptomima vrućice, opće slabosti, glavobolje, bolova u mišićima, grlobolje, hunjavice, kašlja. Starije osobe i osobe oslabljenog imunološkog sustava mogu imati drugačije simptome. Ovi bolesnici nemaju znakove dehidracije, sepse i/ili otežanog disanja (nedostatka zraka).
Blaga upala pluća	Bolesnici s težim oblicima bolesti, uključujući upalu pluća, ali bez kriterija za tešku upalu pluća (vidi dolje). Djeca: kašalj ili otežano disanje +ubrzano plitko disanje, bez kriterija za tešku upalu pluća.
Teška upala pluća	Adolescenti i odrasli: vrućica ili sumnja na infekciju dišnog sustava, uz prisutan jedan od znakova: frekvencija disanja više od 30 udisaja/min ili manjak kisika u krvi (SpO2 manje od 90% na sobnom zraku). Djeca: kašalj ili otežano disanje, uz prisutan jedan od znakova : plavkasta boja kože i sluznice uslijed manjka kisika u krvi (SpO2 manje od 90%na sobnom zraku), izraženo otežano disanje, znakovi teže poremećenog općeg stanja (gubitak apetita i odbijanje hrane, pospanost, duboki san iz kojeg ih je teško probuditi, koma, ritmičko trzanje udova i ponekad vilice).

Bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 u većine bolesnika ima blagi ili srednje teški oblik, no u 15-20% slučajeva razvijaju se teški oblici, a oko 5% zahtijeva mjere intenzivnog liječenja. Smrtnost u općoj populaciji iznosi 0,5-4%, ali je u rizičnim skupinama i veća. Liječenje se za sada temelji na liječenju simptoma i potpornom liječenju, te mjerama intenzivnog liječenja za teško oboljele. Istraživanja o pokušajima antivirusnog liječenja COVID-19 su malobrojna te za sada ne postoje dokazi o učinkovitom antivirusnom liječenju utemeljeni na kliničkim ispitivanjima.

Unatoč tome, prema prvim do sada objavljenim iskustvima pokazalo se u pojedinim skupinama bolesnika da neki antivirusni lijekovi pokazuju određeno pozitivno djelovanje, iako za sada nisu odobreni za primjenu u liječenju COVID-19 te se radi o primjeni lijeka neregistriranog za liječenje COVID-19. U djece oboljele od COVID-19 antivirusno liječenje dolazi u obzir samo u slučaju teške bolesti (teške upale pluća, ARDS-a). Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu i Hrvatsko društvo za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora smatraju da je zbog mogućih teških oblika bolesti i smrtnog ishoda opravdano primijeniti jedan od antivirusnih oblika liječenja COVID -19 na temelju dosadašnjih saznanja i objavljenih istraživanja. Preporuke za liječenje će se po potrebi mijenjati i nadopunjavati sukladno dostupnim novim informacijama o učinkovitosti i sigurnosti pojedinih oblika liječenja. Sukladno trenutnim preporukama, odluka o vrsti liječenja koju Vaše dijete može primiti utemeljena je na procjeni liječnika koji vodi liječenje Vašeg djeteta te trenutno dostupnim lijekovima u Republici Hrvatskoj, uz suglasnost nadležnog bolničkog povjerenstva za lijekove i Vaš pristanak.

Čimbenicima rizika za teški oblik Covid -19 smatraju se:

- Životna dob 60 i više godina
- Druge pridružene bolesti (dijabetes, kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, kronična plućna bolest, zloćudni tumori, oslabljenost imunološkog sustava)

Prema kliničkom obliku bolesti, Vaše dijete spada u skupinu **bolesnika s čimbenicima rizika i /ili teškim oblicima bolesti (ili se prema kliničkoj slici očekuje teška bolest)** ili u skupinu **bolesnika s teškim oblicima bolesti koji zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivne skrbi**. Stoga se smatra opravdano oblik bolesti Vašeg djeteta liječiti antivirusnim lijekom Kaletra (lopinavir/ritonavir). Niti jedna od dostupnih terapijskih opcija nije jasno dokazano učinkovita, niti ima prednosti pored drugima ili u odnosu na potpuno liječenje u smislu djelotvornosti. Pri odabiru lijeka Kaletra (lopinavir/ritonavir) za liječenje oblika bolesti COVID -19 nužno su u obzir uzete moguće kontraindikacije u primjeni, nuspojave navedenog lijeka i interakcije koje može imati s drugim primijenjenim lijekovima, kao i eventualna korekcija doze lijeka ovisno o mogućem zatajenju pojedinih organa i organskih sustava.

U slučaju kliničke sumnje ili dokazane pridružene infekcije (influenca(gripa), bakterijska infekcija), ovom obliku liječenja dodaju se i drugi antivirusni/antibakterijski lijekovi. Primjena oseltamivira indicirana je samo u slučaju istovremeno dokazane infekcije virusom influence (gripe).

Za sada nema dokaza niti indikacije za istovremenu primjenu dva i više lijekova (kombinacije) za liječenje COVID-19.

Ovaj Informirani pristanak dobili ste kao biste bili svjesni svih mogućih dobrobiti i rizika odabranog antivirusnog liječenja COVID-19, te kako biste mogli donijeti informiranu odluku o prihvatanju takvog liječenja za Vaše dijete koje ćete potvrditi svojim potpisom na kraju dokumenta. Informirani pristanak potpisujete Vi i liječnik koji vod liječenje Vašeg djeteta u 2 (dva) originalna primjerka, od kojih jedan zadržavate, a drugi ostaje u arhivi zdravstvene ustanove u kojoj se liječite. Vaš pristanak i potpis kojim potvrđujete da prihvaćate liječenje svog djeteta lijekom Kaletra (lopinavir/ritonavir) potrebni su zbog činjenice da se radi o primjeni neregistriranog lijeka za liječenje COVID-19 te da ne postoje znanstveni dokazi o njegovoj učinkovitosti u liječenju COVID-19, ali se smatra da može imati određeno pozitivno djelovanje u liječenju Vašeg djeteta.

Ovaj Informirani pristanak pregledalo je i pozitivno ocijenilo Središnje etičko povjerenstvo, samostalno tijelo koje čine zdravstveni radnici i drugi članovi nemedicinske struke, koje je ustrojeno u skladu sa zahtjevima Dobre kliničke prakse i broji devetnaest članova. Osnovna mu je zadaća zaštita sigurnosti ispitanika u kliničkim ispitivanjima i osiguravanje etičnosti kliničkih ispitivanja, a u ovom slučaju Središnje etičko povjerenstvo pregledalo je i pozitivno ocijenilo ovaj Informirani pristanak na liječenje lijekom u neregistriranoj primjeni i klinički nedokazane učinkovitosti, ali za koji se smatra da može imati određeno pozitivno djelovanje u liječenju COVID-19.

Što je Kaletra i za što se koristi?

Liječnik je Vašem djetetu propisao lijek Kaletra kako bi mu/joj pomogao u kontroli infekcije virusom SARS-CoV-2 koji uzrokuje bolest COVID 19.

Lijek Kaletra namijenjena je i odobrena za liječenje djece u dobi od 14 dana i starije, adolescenata i odraslih zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) koji uzrokuje bolest sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA, engl. AIDS)

Kaletra sadrži dvije djelatne tvari lopinavir i ritonavir. Kaletra je antiretrovirusni lijek i spada u skupinu lijekova koje nazivamo inhibitorima proteaze.

Kaletra se može koristiti u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima. Liječnik će odrediti jesu li Vašem djetetu potrebni te koji od tih lijekova su najbolji za njega/nju.

Što morate znati prije nego Vaše dijete počne uzimati lijek Kaletra

Vaše dijete ne smije uzimati lijek Kaletra:

- ako je alergičan/alergična na lopinavir, ritonavir ili neki drugi sastojak lijeka Kaletra
- ako ima tešku jetrenu bolest.

Vaše dijete ne smije uzimati lijek Kaletra ako uzima neke od sljedećih lijekova:

- astemizol ili terfenadin (lijekovi koji se obično koriste za liječenje simptoma alergija – ovi lijekovi mogu se dobiti bez recepta);
- midazolam primijenjen peroralno (uzet kroz usta), triazolam (lijek za liječenje tjeskobe i/ili smetnji spavanja);
- pimozyd (lijek za liječenje shizofrenije);
- kvetiapin (lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
- lurasidon (lijek za liječenje depresije);
- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- cisaprid (lijek za ublažavanje određenih želučanih tegoba);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (lijekovi za liječenje glavobolje);
- amiodaron, dronedaron (lijekovi za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja);
- lovastatin, simvastatin (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- lomitapid (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (lijek za liječenje simptoma povećane prostate kod muškaraca (benigna hiperplazija prostate, BHP);
- fusidatnu kiselinu (za liječenje kožnih infekcija uzrokovanih bakterijom roda *Staphylococcus* kao što su impetigo i infektivni dermatitis.) Kada se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova, fusidatna kiselina se može uzimati pod liječničkim nadzorom;
- kolhicin (lijek za liječenje gihta) ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom;

- elbasvir/grazoprevir (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (lijeak za liječenje raka dojke);
- avanafil ili vardenafil (lijeak za liječenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil koji se koristi za plućnu arterijsku hipertenziju (visok krvni tlak u plućnoj arteriji). Sildenafil koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije može se koristiti samo pod liječničkim nadzorom;
- pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Recite liječniku ako je Vaše dijete imalo:

- Hemofiliju tip A ili tip B jer Kaletra može povećati rizik od krvarenja.
- Dijabetes (šećernu bolest) jer je u bolesnika koji su uzimali lijek Kaletra zabilježena povećana razina šećera u krvi.
- Bolest jetre jer u bolesnika koji imaju ili su imali jetrene tegobe, uključujući kronični hepatitis B ili C, postoji povećan rizik od pojave teških i po život opasnih nuspojava vezanih za jetru.

Recite liječniku ako Vaše dijete iskusi:

- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, otežano disanje i tešku slabost mišića u nogama i rukama jer ti simptomi mogu upućivati na povećanu koncentraciju mliječne kiseline.
- Žeđ, učestalo mokrenje, zamućenje vida ili gubitak težine jer to može upućivati na povišenje razine šećera u krvi.
- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, jer to može upućivati na pankreatitis (upalu gušterače) za koji povećana koncentracija triglicerida (masnoće u krvi) predstavlja rizičan faktor.
- Ukočenost zglobova, tupi bolovi i probadanja (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i teškoće u kretanju jer neki bolesnici koji uzimaju ove lijekove mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju zbog gubitka opskrbe krvlju). Neki od brojnih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti mogu biti i duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, uporaba kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija (smanjenje aktivnosti imunološkog sustava), povišen indeks tjelesne mase i dr.
- Mišićnu bol, osjetljivost ili slabost, osobito prilikom uzimanja ovih lijekova. U rijetkim slučajevima ovi su mišićni poremećaji bili ozbiljni.
- Simptome omaglice, ošamućenost, nesvjesticu ili osjećaj nepravilnih otkucaja srca. Kaletra može uzrokovati promjene u Vašem srčanom ritmu i u električnoj aktivnosti srca. Te promjene se mogu vidjeti na EKG-u (elektrokardiogram).

Trudnoća i dojenje

- Ako je Vaše dijete djevojka i planira imati dijete, ako je trudna, mislite da biste mogla biti trudna ili doji odmah o tome obavijestite njenog liječnika.
- Trudnice i dojilje ne smiju uzimati Kaletru, osim ako im to izričito ne kaže liječnik.

Kako uzimati lijek Kaletra

Kaletra tablete mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Kaletra može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Katkada je teško razlikovati nuspojave koje uzrokuje Kaletra od onih koje mogu biti uzrokovane drugim lijekovima koje Vaše dijete uzima istovremeno s lijekom Kaletra, odnosno od komplikacija same virusne infekcije.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod bolesnika koji su uzimali ovaj lijek

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev;
- mučnina;
- infekcija gornjeg dišnog sustava.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala gušterače;
- povraćanje, povećanje trbuha, bol u donjem i gornjem području trbuha, vjetrovi, probavne

tegobe, smanjen apetit, povrat sadržaja iz želuca u jednjak što može uzrokovati bol;

– Obavijestite liječnika svog djeteta ako se pojave mučnina, povraćanje ili bol u trbuhu jer to mogu biti simptomi pankreatitisa (upale gušterače).

- oticanje ili upala trbuha, tankog i debelog crijeva;
- povećane razine kolesterola u krvi, povećane razine triglicerida (oblik masnoće) u krvi, visoki krvni tlak;

- smanjena sposobnost tijela da regulira šećer, uključujući šećernu bolest (diabetes mellitus),

gubitak tjelesne težine;

- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica koje sudjeluju u obrani

organizma od infekcije;

- osip, ekcem, nakupljanje ljuskica masne kože;
- omaglica, tjeskoba, poteškoće sa spavanjem;
- osjećaj umora, manjak snage i energije, glavobolja uključujući migrenu;
- hemoroidi;
- upala jetre uključujući povišenje jetrenih enzima;
- alergijske reakcije uključujući koprivnjaču i upale u ustima;
- infekcije donjih dišnih puteva;
- povećanje limfnih čvorova;
- impotencija, preobilno ili produženo menstrualno krvarenje ili izostanak menstruacije;

- poremećaj mišića kao što su slabosti i grčevi, bol u zglobovima, mišićima i leđima;
- oštećenje živaca perifernog živčanog sustava;

- noćno znojenje, svrbež, osip uključujući ispupčenja na koži, kožne infekcije, upalu kože ili pora dlačica, nakupljanje tekućine u stanicama ili tkivima.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neuobičajeni snovi;
- gubitak ili promjena osjeta okusa;
- gubitak kose;
- promjene na elektrokardiogramu (EKG) koje se zovu atrioventrikularni blok;
- stvaranje plakova na stjenkama arterija koje mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara;
- upala krvnih žila i kapilara;
- upala žučnog kanala;

- nekontrolirano drhtanje tijela;
 - zatvor;
 - duboka venska upala povezana s krvnim ugruškom;
 - suha usta;
 - nemogućnost kontrole crijeva;
 - upala početnog dijela tankog crijeva koje se nastavlja odmah na želudac, rana ili čir probavnog trakta, krvarenje iz probavnog trakta ili rektuma (završni dio debelog crijeva);
 - crvene krvne stanice u urinu;
 - masne nakupine u jetri, povećana jetra;
 - oslabljena funkcija testisa;
 - pojava simptoma povezanih s neaktivnom infekcijom u Vašem tijelu (imunološka rekonstitucija);
 - povećan apetit;
 - neuobičajeno visoka razina bilirubina (pigmenta koji nastaje raspadanjem crvenih krvnih stanica) u krvi;
 - smanjena seksualna želja;
 - upala bubrega;
 - odumiranje kosti uzrokovano njenom slabom prokrvljenošću;
 - rane i čirevi u usnoj šupljini, upala želuca i crijeva;
 - zatajenje bubrega;
 - pucanje mišićnih vlakana što rezultira oslobađanjem sadržaja mišićnih vlakana (mioglobina) u krvotok;
 - zvuk u jednom ili oba uha, kao što je zujanje, zvonjenje ili zviždanje;
 - nevoljno drhtanje;
 - nepravilno zatvaranje jednog od zalistaka (trikuspidalni zalistak u srcu);
 - vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
 - poremećaj oka, poremećen vid;
 - povećanje tjelesne težine.
- Nuspojave nepoznate učestalosti:
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica);
 - teški ili po život opasni osipi i mjehurići na koži (Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme).
- Ako bilo koja od ovih nuspojava postane ozbiljna ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku, potrebno je odmah obavijestiti liječnika .

Moguće koristi:

Lijek Kaletra (lopinavir/ritonavir) nije do sada znanstveno dokazan kao učinkovit u liječenju COVID-19 u kliničkim istraživanjima, te nije sigurno da će Vaše dijete od njegovog uzimanja imati koristi. Unatoč tome, prema do sada objavljenim iskustvima, pokazalo se da je u određenim skupinama oboljelih od COVID-19 pokazao određeno pozitivno djelovanje. Njegovo uzimanje moglo bi pridonijeti uspješnijem liječenju (izlječenju) Vašeg djeteta.

Ukoliko ne pristajete na liječenje lijekom Kaletra (lopinavir/ritonavir), Vaše dijete će nastaviti primati standardnu zdravstvenu skrb dostupnu u zdravstvenoj ustanovi u kojoj se nalazite.

Ako imate dodatnih pitanja o pravima svog djeteta tijekom antivirusnog liječenja COVID-19, možete se obratiti liječniku svog djeteta, Etičkom povjerenstvu

zdravstvene ustanove u kojoj se liječi, ili Središnjem etičkom povjerenstvu u pisanom obliku na adresu Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb.

Potvrđujem da sam dobio/dobila sve potrebne informacije o liječenju lijekom Kaletra (lopinavir/ritonavir), te da sam prije prihvatanja liječenja svog djeteta postavio/postavila sva pitanja liječniku koji vodi njegovo liječenje. Svjestan/svjesna sam da potpisivanjem ovog Informiranog pristanka u dva primjerka, od kojih ću jedan zadržati, potvrđujem svoju odluku.

Na temelju dobivenih informacija:

-pristajem na liječenje svog djeteta lijekom Kaletra (lopinavir/ritonavir)

_____ (Vaši inicijali)

-ne pristajem na liječenje svog djeteta lijekom Kaletra (lopinavir/ritonavir)

_____ (Vaši inicijali)

U _____

Datum: _____

Ime i prezime bolesnika: _____

Ime i prezime roditelja bolesnika : _____

Potpis roditelja bolesnika: _____

Zdravstvena ustanova: _____

Ime i prezime liječnika: _____

Potpis liječnika: _____