

ZALECENIA DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA CHRONIĄCEGO NERKI I KOREKT DAWEK DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO PROWADZĄCEGO DOROSŁYCH PACJENTÓW ZAKAŻONYCH WIRUSEM HBV I PRZYJMĄCYCH TENOFOVIR POLPHARMA (TENOFOWIR DIZOPROKSYL W POSTACI FUMARANU)

WAŻNE ASPEKTY, NA KTÓRE NALEŻY ZWRÓCIĆ SZCZEGÓLNA UWAGĘ

- ▶ Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów zakażonych wirusami HIV i HBV, którzy stosują produkty zawierające fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF, *tenofovir disoproxil fumarate*), takie jak Tenofovir Polpharma 245 mg tabletki powlekanie;
- ▶ Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tenofovir Polpharma należy u wszystkich pacjentów oznaczyć klirens kreatyniny;
- ▶ W trakcie przyjmowania produktu leczniczego Tenofovir Polpharma należy regularnie oceniać wydolność nerek (na podstawie klirensu kreatyniny i stężenia fosforanów w surowicy – po upływie od dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie w odstępach od trzech do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek (patrz **TABELA 1**);
- ▶ U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek wymagane jest jej częstsze monitorowanie;
- ▶ U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy Tenofovir Polpharma należy stosować tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko. Może być konieczne skorygowanie dobowej dawki TDF (patrz **TABELA 2**) lub wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Tenofovir Polpharma (patrz **TABELA 3**);
- ▶ U pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny <50 ml/min lub obniżonym stężeniem fosforanów w surowicy <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) należy rozważyć przerwanie leczenia TDF. Przerwanie leczenia TDF należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się

wydolności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny tego stanu;

- ▶ Należy unikać stosowania leku Tenofovir Polpharma równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po zaprzestaniu przyjmowania tego typu produktów.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA NERKOWEGO TDF W BADANIACH NAD PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU B (WZW B)

W badaniach z udziałem chorych na wzw B u ≤1,5% pacjentów otrzymujących TDF przez 288 tygodni wystąpiły potwierdzone zdarzenia związane z pogorszeniem funkcji nerek (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o ≥ 0,5 mg/dl, stężenie fosforanów w surowicy <2 mg/dl lub klirens kreatyniny <50 ml/min).³

NADZÓR NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII PO DOPUSZCZENIU DO OBROTU (WSZYSTKIE WSKAZANIA)

Zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności nerek, zaburzeń czynności nerek i tubulopatii proksymalnej (w tym zespołu Fanconiego). U niektórych pacjentów tubulopatii proksymalnej towarzyszyła miopatia, osteomalacja (objawiająca się bólem kości i niezbyt często przyczyniająca się do złamań), rabdomioliza, osłabienie mięśni, hipokaliemia i hipofosfatemia.¹⁻²

MONITOROWANIE CZYNNOŚCI NEREK

Zalecenia dotyczące kontroli czynności nerek u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Tenofovir Polpharma przedsta-

wiono w **TABELI 1**. U pacjentów, u których występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek wymagane jest częstsze monitorowanie ich wydolności.

TABELA 1: MONITOROWANIE CZYNNOŚCI NEREK U PACJENTÓW BEZ CZYNNIKÓW RYZYKA CHOROÓB NEREK¹⁻²

Okres stosowania Tenofovir Polpharma	Przed podaniem leku	W trakcie pierwszych 3 miesięcy	Powyżej 3 miesięcy stosowania
CZĘSTOŚĆ	Wyjściowo (stan początkowy)	Po 2 – 4 tygodniach i 3 miesiącach	W odstępach od 3 do 6 miesięcy
PARAMETR	Klirens kreatyniny	Klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy	Klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy

Jeżeli u dowolnego pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Tenofovir Polpharma stężenie fosforanów w surowicy wynosi <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub klirens kreatyniny obniży się do <50 ml/min, w 1 ciągu tygodnia należy powtórnie ocenić czynność nerek, dodatkowo oznaczając stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Tenofovir Polpharma u pacjentów z klirensiem kreatyniny obniżonym do <50 ml/min lub spadkiem stężenia fosforanów w surowicy do <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) bądź też w przypadku postępującego pogarszania się wydolności nerek, o ile nie zostanie zidentyfikowana żadna inna przyczyna tego stanu.¹⁻²

Należy unikać stosowania produktu Tenofovir Polpharma równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po ich przyjmowaniu oraz

leków wydzielanych tą samą drogą. Jeśli nie da się uniknąć równoczesnego stosowania produktu Tenofowir Polpharma i środków nefrotoksycznych, czynność nerek należy kontrolować raz w tygodniu.

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w wysokich dawkach lub w skojarzeniach u pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek leczonych TDF. W przypadku równoczesnego podawania TDF i NLPZ konieczne jest odpowiednie monitorowanie czynności nerek.^{1,2}

STOSOWANIE U PACJENTÓW Z NIWYDOLNOŚCIĄ NEREK

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek produkt Tenofowir Polpharma należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają potencjalne zagrożenia, przy czym konieczne jest ściśle monitorowanie czynności nerek. Tenofowir Polpharma eliminowany jest głównie w mechanizmie wydalania przez nerki i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dochodzi do zwiększenia ekspozycji na ten lek. Zgodnie z ograniczonymi danymi z badań klinicznych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min) Tenofowir Polpharma powinien być dawkowy raz na dobę. U dorosłych pacjentów z klirens kreatyniny <50 ml/min, w tym pacjentów hemodializo-

TABELA 2: ZALECANE KOREKTY DAWEK DOBOWYCH U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK^{1,2}

	Klirens kreatyniny (ml/min)				Pacjenci hemodializowani*
	50–80	30–49*	20–29*	10–19*	
TDF	245 mg Tenofowiru Polpharma raz na dobę (korekta dawki nie jest konieczna)	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofowir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz TABELA 3) LUB podanie 132 mg alternatywnej terapii TDF raz na dobę	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofowir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz TABELA 3) LUB podanie 65 mg alternatywnej terapii TDF raz na dobę	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofowir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz TABELA 3) LUB podanie 33 mg alternatywnej terapii TDF raz na dobę	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofowir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz TABELA 3) LUB podanie 16,5 mg alternatywnej terapii TDF raz na dobę po zakończeniu 4 godzinnej sesji hemodializy

* Korekty dawkowania nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych. Z tego względu należy ściśle monitorować odpowiedź kliniczną na leczenie i czynność nerek u tych pacjentów. Nie jest możliwe podanie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów niepoddawanych hemodializom, otrzymujących Tenofowir Polpharma z klirens kreatyniny <10 ml/min.^{1,2}

TABELA 3: KOREKTY ODSTĘPÓW POMIĘDZY KOLEJNYMI DAWKAMI LEKU U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK, U KTÓRYCH ALTERNATYWNE LECZENIE JEST NIEDOSTĘPNE^{1,3}

Tenofowir Polpharma 245 mg, tabletki powlekane	Klirens kreatyniny (ml/min)			Pacjenci hemodializowani*
	50–80	30–49	10–29	
	1 tabletkę co 24 godziny (korekta nie jest wymagana)	1 tabletkę co 48 godzin**	1 tabletkę co 72–96 godzin (dawkowanie dwa razy w tygodniu)***	1 tabletkę co 7 dni po zakończeniu hemodializy***

** Korekty odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami produktu Tenofowir Polpharma 245 mg tabletki powlekane u pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu umiarkowanym (klirens kreatyniny od 30 do 49 ml/min) i ciężkim (poniżej 30 ml/min) nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i u tych pacjentów należy ściśle monitorować odpowiedź kliniczną na leczenie. Ograniczone dane kliniczne sugerują, że wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami leku nie jest postępowaniem optymalnym, może prowadzić do zwiększenia toksyczności i ewentualnie niedostatecznej odpowiedzi terapeutycznej.

*** Przy założeniu 3 hemodializ na tydzień, z których każda trwa około 4 godzin, lub po 12 godzinach hemodializ łącznie. Nie jest możliwe podanie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów niepoddawanych hemodializom, otrzymujących produkt Tenofowir Polpharma w postaci tabletek powlekanych po 245 mg, z klirens kreatyniny <10 ml/min.^{1,2}

wanych, zaleca się zredukowanie dawki dobowej TDF (szczegółowo przedstawiono w **TABELI 2**).

U pacjentów, u których alternatywne leczenie jest niedostępne, można korygować odstępy pomiędzy kolejnymi

dawkami leku u pacjentów z klirens kreatyniny <50 ml/min przyjmujących Tenofowir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz **TABELA 3**).

W **TABELI 3** poniżej przedstawiono wskazówki dotyczące korygowania odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofowir Polpharma u pacjentów z klirens kreatyniny <50 ml/min.

PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Tenofowir Polpharma
2. Charakterystyka produktu leczniczego VIREAD
3. Marcellin P I wsp. AASLD 2012, Plakat 374

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 krajowego systemu zgłaszania:

1. Do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

2. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu:

POLPHARMA Biuro Handlowe
Dział Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa
tel: + 48 22 364 61 00,
fax.: + 48 22 364 61 66
e-mail: phv@polpharma.com

lub

Istnieje możliwość zgłoszenia działania niepożądanego za pomocą elektronicznego formularza:

<https://www.polpharma.pl/firma/zglos-dzialanie-niepozadane/>
Formularz ten zostanie przesłany do działu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Grupy POLPHARMA do dalszego procesowania.