

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



Pacjenci zakażeni wirusem HIV są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek, w związku z czym wymagają monitorowania ich czynności na początku leczenia i w trakcie jego prowadzenia.¹ Poniżej przedstawiono szczegółowe zalecenia dotyczące dorosłych pacjentów z tej grupy, otrzymujących Tenofovir Polpharma 245 mg tabletki powlekane w postaci fumaranu dizoproksylu tenofowiru (TDF, *tenofovir disoproxil fumarate*).

WAŻNE ASPEKTY, NA KTÓRE NALEŻY ZWRÓCIĆ SZCZEGÓLNĄ UWAGĘ

- ▶ 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 klirens 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 oparciu o dane z badań klinicznych oraz obserwacji profilu bezpieczeństwa TDF po wprowadzeniu do obrotu, odnotowano 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.²⁻³

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 klirens 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.²⁻³

Należy unikać stosowania produktu Tenofovir Polpharma równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub w krótkim czasie po zaprzestaniu ich przyjmowania oraz leków wydzielanych tą samą drogą. Jeśli nie da się uniknąć równoczesnego stosowania produktu Tenofovir Polpharma i środków nefrotoksycznych, czynność nerek należy kontrolować raz w tygodniu.

Wyższe ryzyko zaburzeń czynności nerek stwierdzono u pacjentów otrzymujących TDF w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem. U tych

pacjentów jest wymagane ścisłe monitorowanie czynności nerek. U pacjentów z czynnikami ryzyka chorób nerek należy przeprowadzić dokładną ocenę możliwości równoczesnego podawania TDF ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.²⁻³

Opisywano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania nieste-

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

roidowych 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.²⁻³

STOSOWANIE W NIEWYDOLNOŚCI NEREK

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek produkt Tenofovir Polpharma należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają potencjalne zagrożenia, przy czym konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności nerek. Tenofovir 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) Tenofovir Polpharma powinien być dawkowany raz na dobę. U dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym pacjentów hemodializowanych, zaleca się zredukowanie dawki dobowej TDF (szczegóły przedstawiono w **TABELI 2**).

U pacjentów, u których alternatywne leczenie jest niedostępne, można korygować odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min przyjmujących Tenofovir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz **TABELA 3**).

TABELA 2: ZALECANE KOREKTY DAWEK DOBOWYCH U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK¹⁻²

	Klirens kreatyniny (ml/min)				Pacjenci hemodializowani*
	50–80	30–49*	20–29*	10–19*	
TDF	245 mg Tenofoviru Polpharma raz na dobę (korekta dawki nie jest konieczna)	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofovir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz TABELA 3) LUB podanie 132 mg alternatywnej terapii TDF raz na dobę	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofovir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz TABELA 3) LUB podanie 65 mg alternatywnej terapii TDF raz na dobę	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofovir Polpharma 245 mg tabletki powlekane (patrz TABELA 3) LUB podanie 33 mg alternatywnej terapii TDF raz na dobę	Wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku Tenofovir 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 Tenofovir Polpharma z klirensiem 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 NIEDOSTĘPNE¹⁻³

Tenofovir 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 Tenofovir 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 Tenofovir Polpharma w postaci tabletek powlekanych po 245 mg, z klirensiem kreatyniny <10 ml/min.^{1,2}

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

PIŚMIENNICTWO

1. Gupta SK i wsp. Clin Infect Dis 2005;40:1559-1585
2. Charakterystyka produktu leczniczego Tenofovir Polpharma
3. Charakterystyka produktu leczniczego VIREAD

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.