

ZALECENIA DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO OPIEKUJĄCEGO SIĘ DOROSŁYMI PACJENTAMI Z HBV OTRZYMUJĄCYMI FOSFORAN TENOFOWIRU DIZOPROKSYLU (TD)¹ DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA UWZGLĘDNIAJĄCEGO CZYNNOŚĆ NEREK I KOREKTY DAWKI

Ważne aspekty, jakie należy wziąć pod uwagę

- Przed rozpoczęciem leczenia TD u wszystkich pacjentów zalecana jest kontrola klirensu kreatyniny;
- W trakcie leczenia TD należy regularnie kontrolować czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) – po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek (patrz Tabela 1)
- U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zaburzeń czynności nerek konieczna jest częstsza kontrola czynności nerek
- U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy stosować TD tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Należy skorygować, być może wydłużyć odstęp czasu między kolejnymi dawkami TD (patrz Tabela 2 poniżej).
- 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 TD. Należy także rozważyć przerwanie leczenia TD w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono żadnej innej przyczyny tego zaburzenia.
- Nie należy podawać TD równocześnie z nefrotoksycznymi produktami leczniczymi lub bezpośrednio po ich podaniu.

Profil bezpieczeństwa nerkowego TD w badaniach dotyczących przewlekłego zapalenia wątroby typu B (CBV)

W badaniach klinicznych pacjentów z wyrównanym CBV potwierdzone zdarzenia związane z pogorszeniem funkcji nerek (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 0,5$ mg/dl, stężenie fosforanów w surowicy <2 mg/dl lub klirens kreatyniny <50 ml/min) wystąpiły u $\leq 1,5\%$ pacjentów, którzy otrzymywali TD przez okres 288 tygodni.²

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii po dopuszczeniu do obrotu (wszystkie wskazania)

Stwierdzano rzadkie przypadki zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek oraz tubulopatii kanalików bliższych (w tym zespół Fanconiego). U niektórych pacjentów tubulopatii bliższych kanalików nerkowych towarzyszyła miopatia, osteomalacja (objawiająca się bólem kości i niezbyt często przyczyniająca się do złamań), rabdomioliza, osłabienie mięśni, hipokalemia i hipofosfatemia.¹

Kontrola czynności nerek

Zalecenia dotyczące kontroli czynności nerek u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek przed rozpoczęciem leczenia TD i w jego trakcie podano w Tabeli 1. U pacjentów zagrożonych wystąpieniem zaburzeń czynności nerek konieczna jest częstsza kontrola czynności nerek

Tabela 1: Kontrola czynności nerek u pacjentów bez czynników ryzyka chorób nerek¹

	Przed leczeniem TD	W trakcie pierwszych 3 miesięcy podawania TD	Ponad 3 miesiące podawania TD
Częstotliwość	wyjściowo (stan początkowy)	po 2 do 4 tygodniach i po 3 miesiącach	co 3-6 miesięcy
Parametr	klirens kreatyniny	klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy	klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy

Jeśli u pacjenta leczonego TD stężenie fosforanów w surowicy wynosi <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub klirens kreatyniny jest obniżony do <50 ml/min, czynność nerek należy ocenić powtórnie w ciągu 1 tygodnia, dodatkowo oznaczając stężenie glukozy we krwi, potasu we krwi i glukozy w moczu. U pacjentów z klirens kreatyniny obniżonym do <50 ml/min lub spadkiem stężenia fosforanów do <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) lub w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono żadnej innej przyczyny tego zaburzenia, należy rozważyć przerwanie leczenia TD.¹

Należy unikać stosowania TD w przypadku równoczesnego lub niedawnego stosowania nefrotoksycznego produktu leczniczego (np. aminoglikozydów, amfoterycyny B, foskarnetu, gancyklowiru, pentamidyny, wankomycyny, cydofowiru lub interleukiny 2) oraz leków wydzielanych tą samą drogą. Jeśli nie da się uniknąć równoczesnego stosowania TD i środków nefrotoksycznych, czynność nerek należy kontrolować raz w tygodniu.

Stwierdzano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania wysokiej dawki lub kilku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów leczonych TD, u których występowały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek.

W przypadku równoczesnego stosowania TD i NLPZ należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.¹

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek TD należy stosować tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia. Zalecana jest uważna kontrola czynności nerek.

TD jest eliminowany głównie w mechanizmie wydalania przez nerki, a u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wzrasta ekspozycja na TD. W oparciu o ograniczone dane z badań klinicznych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min), zaleca się podawanie 245 mg TD raz na dobę.

U pacjentów z klirens kreatyniny 30–49 ml/min zaleca się stosowanie mniejszej dawki dobowej TD przez podawanie niższej dawki, można także stosować wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami TD 245 mg tabletki powlekane (Tabela 2).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i pacjentów poddawanych hemodializie nie można zastosować odpowiedniej korekty dawki niniejszego produktu z powodu braku odpowiedniej mocy tabletki, w związku z czym nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaleca się korektę dawki dobowej z użyciem innego dostępnego preparatu TD 33 mg/g w postaci granulatu (należy sprawdzić dostępność). U pacjentów, którzy nie mogą stosować leku w postaci granulatu i jeśli alternatywne leczenie jest niedostępne, można zastosować wydłużony odstęp między kolejnymi dawkami dizoproksylu tenofowiru Zentiva 245 mg tabletki powlekane:

Ciężkie zaburzenia czynności nerek: 245 mg TD można podawać co 72-96 godzin (podawanie dwa razy w tygodniu).
Pacjenci hemodializowani: 245 mg TD można podawać co 7 dni po ukończeniu sesji hemodializy.

Tabela 2: Korekta odstępu między kolejnymi dawkami leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

	Klirens kreatyniny (ml/min)			Pacjenci hemodializowani
	50-80	30-49	10-29	
Dizoproksyl tenofowiru Zentiva 245 mg tabletki powlekane	co 24 godziny (korekta nie jest wymagana)	można podawać 245 mg tabletkę powlekaną co 48 godzin*	U pacjentów, którzy nie mogą stosować preparatu 33 mg/g w postaci granulatu (sprawdzić dostępność) i przy braku alternatywnego leczenia, można wydłużyć odstęp między dawkami 245 mg tabletek powlekanych: ciężkie zaburzenia czynności nerek – co 72-96 godzin (podawanie dwa razy w tygodniu), pacjenci hemodializowani – co 7 dni po ukończeniu sesji hemodializy.**	

*Tej korekty odstępu między dawkami leku nie potwierdzono w badaniach klinicznych i u takich pacjentów należy skrupulatnie kontrolować odpowiedź na leczenie. Ograniczone dane kliniczne sugerują, że wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami leku nie jest postępowaniem optymalnym i może prowadzić do zwiększenia toksyczności i ewentualnie niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.

** Podawanie raz w tygodniu przy założeniu zasadniczo 3 sesji hemodializy w tygodniu, każda trwa około 4 godziny, lub łącznego czasu trwania hemodializy równego 12 godzin. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania dla niepoddanych hemodializie pacjentów z klirens kreatyniny <10 ml/min, dla dizoproksylu tenofowiru Zentiva 245 mg tabletki powlekane.¹

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 podanego krajowego systemu zgłaszania.

Piśmiennictwo:

1. Dizoproksyl tenofowiru Zentiva 245 mg Charakterystyka Produktu Leczniczego
2. Marcellin P i wsp. AASLD 2012, Plakat 374