

## **PORADA DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO DOTYCZĄCA STOSOWANIA FOSFORANU TENOFOWIRU DIZOPROKSYLU (TD) W LECZENIU MŁODZIEŻY ZAKAŻONEJ HIV-1**

W niniejszej broszurze zawarto ważne informacje dotyczące postępowania uwzględniającego potencjalny wpływ fosforanu dizoproksylu tenofowiru (TD) na nerki i układ kostny u młodzieży zakażonej HIV-1 w wieku od 12 do <18 roku życia, o masie ciała  $\geq 35$  kg oraz zaleceń dotyczących dawkowania TD w tej populacji.<sup>1</sup>

### **Ważne aspekty, jakie należy wziąć pod uwagę**

- W leczeniu młodzieży zalecane jest podejście wielodyscyplinarne;
- Przed rozpoczęciem leczenia TD u wszystkich pacjentów zalecana jest kontrola klirensu kreatyniny i stężenia fosforanów w surowicy;
- 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;
- Nie należy stosować TD u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek;
- Należy powtórnie skontrolować czynność nerek w ciągu 1 tygodnia, jeśli w trakcie leczenia TD potwierdzone stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $<3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l);
- W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości związanych z nerkami, należy skonsultować się z nefrologiem i rozważyć przerwanie leczenia TD. Należy także rozważyć przerwanie leczenia TD w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono żadnej innej przyczyny tego zaburzenia;
- Należy unikać równoczesnego stosowania nefrotoksycznych produktów leczniczych lub sytuacji w których były one stosowane niedawno;
- TD może powodować obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD). Wpływ zmian BMD związanych ze stosowaniem TD na zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości w długofalowej perspektywie czasowej u młodzieży jest obecnie nieznany;
- W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości należy skonsultować się z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

### **Postępowanie w przypadku wpływu na nerki**

Istnieją wątpliwości dotyczące długotrwałego oddziaływania na kości i toksycznego wpływu na nerki. Dodatkowo nie wiadomo, czy toksyczny wpływ na nerki jest odwracalny. Dlatego zalecane jest podejście wielodyscyplinarne, aby w odpowiedni sposób rozpatrzyć, w każdym przypadku indywidualnie, stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem, podjąć decyzję o odpowiedniej kontroli w trakcie leczenia (włączając decyzję o odstawieniu leczenia) oraz rozważyć konieczność suplementacji. W badaniach klinicznych i w obserwacji prowadzonej w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem po dopuszczeniu TD do obrotu u osób dorosłych stwierdzano przypadki niewydolności nerek, zaburzenia czynności 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.

Nie zaleca się stosowania TD u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy rozpoczynać leczenia TD u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, a leczenie należy przerwać u młodzieży, gdy w trakcie leczenia wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek u pacjentów w wieku młodzieńczym 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 nerek<sup>1</sup>**

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

Jeśli stężenie fosforanów wynosi  $<3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l), czynność nerek należy ocenić powtórnie w ciągu 1 tygodnia, dodatkowo oznaczając stężenia glukozy we krwi, potasu we krwi i glukozy w moczu. W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości związanych z nerkami, należy skonsultować się z nefrologiem i rozważyć przerwanie leczenia TD. Przerwanie leczenia TD należy także rozważyć w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, jeśli nie stwierdzono żadnej innej przyczyny tego zaburzenia.<sup>1</sup>

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

Wyższe ryzyko zaburzeń czynności nerek stwierdzono u pacjentów otrzymujących TD w połączeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym małymi dawkami rytonawiru lub kobicystatu (*boosted PI*). U takich pacjentów wymagana jest ścisła kontrola czynności nerek. U pacjentów z czynnikami ryzyka chorób nerek należy uważnie ocenić równoczesne podawanie TD z inhibitorem proteazy wzmocnionym małymi dawkami innych leków.

Stwierdzano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania wysokiej dawki lub kilku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów leczonych TD i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. W przypadku równoczesnego stosowania TD i NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek<sup>1</sup>.

### **Postępowanie w przypadku wpływu na kości**

TD może powodować obniżenie BMD. Stwierdzano przypadki obniżenia BMD u młodzieży. Wskaźniki Z-score BMD po 48 tygodniach u osób, które otrzymywały TD były niższe niż stwierdzane u osób, które otrzymywały placebo. Wpływ zmian BMD związanych ze stosowaniem TD na zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości w długofalowej perspektywie czasowej jest obecnie nieznany. W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości, należy skonsultować się z endokrynologiem i/lub nefrologiem.

### **Zalecenia dotyczące dawkowania dizoproksylu tenofowiru Zentiva 245 mg u młodzieży**

Lek **dizoproksyl tenofowiru Zentiva 245 mg** tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu zakażonej HIV-1 młodzieży w wieku od 12 do  $<18$  lat z opornością na NRTI (nukleotydomowe inhibitory odwrotnej transkryptyazy) lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.<sup>1</sup>

Zmniejszone dawki TD (substancji czynnej leku dizoproksyl tenofowiru Zentiva) są także stosowane w leczeniu dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1 w wieku od 2 do  $<12$  lat. Ponieważ dizoproksyl tenofowiru Zentiva jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych 245 mg, jest on nieodpowiedni dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do  $<12$  lat.

Należy sprawdzić dostępność innych odpowiednich preparatów. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności TD u dzieci zakażonych HIV-1 poniżej 2 roku życia. Brak dostępnych danych.

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