DOPORUČENÍ TÝKAJÍCÍ SE RENÁLNÍHO MANAGEMENTU A PŘIZPŮSOBENÍ DÁVKOVÁNÍ PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY PEČUJÍCÍ O DOSPĚLÉ PACIENTY UŽÍVAJÍCÍ TENOFOVIR DISOPROXYL FUMARÁT

U HIV pozitivních pacientů existuje zvýšené riziko poruch funkce ledvin vyžadující základní a následný monitoring funkce ledvin. Zvláštní doporučení týkající se dospělých pacientů léčených v režimech na bázi tenofovir-disoproxil-fumarátu (TDF) jsou uvedena níže.

Důležité aspekty, které je třeba zvážit

- ✓ Před zahájením léčby TDF zkontrolujte clearance kreatininu u všech pacientů
- ✓ Funkce ledvin (clearance kreatininu a sérový fosfát) se má během léčby pravidelně sledovat (po dvou až čtyřech týdnech léčby, po třech měsících léčby a poté každých tři až šest měsíců u pacientů bez renálních rizikových faktorů (viz tabulka 1 níže)
- ✓ U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.
- ✓ U pacientů s poruchou funkce ledvin se má TDF používat pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko. Denní dávku TDF je nutné upravit (viz tabulka 2 dále) nebo je možné prodloužit interval mezi dávkami TDF (viz tabulka 3 dále).
- ✓ U pacientů s poklesem clearance kreatininu na < 50 ml/min nebo poklesem sérového fosfátu na 1,0 ml/dl (0,32 mmol/l) zvažte přerušení léčby TDF. Přerušení léčby TDF zvažte také v případě progresivního poklesu funkce ledvin, kdy nebyla identifikována žádná jiná příčina.
- ✓ Nepodávejte TDF současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků.

Renální bezpečnostní profil TDF ve studiích chronické hepatitidy B (HBV)

Ve studiích s pacienty s kompenzovanou HBV byla u ≤ 1,5% pacientů, kteří po dobu 288 týdnů dostávali TDF, potvrzena renální příhoda (zvýšení sérového kreatininu 0,5 mg/dl, sérového fosfátu <2 mg/dl nebo clearance kreatininu < 50 ml/min).[1]

V klinických studiích s TDF a při sledování bezpečnosti po uvedení TDF na trh byly hlášeny vzácné případy selhání ledvin, poruch funkce ledvin a proximální renální tubulopatie spojená s myopatií, osteomalácií (která se projevila jako bolestivost kostí a vzácně přispěla ke vzniku zlomenin), rhabomyolázou, svalovou slabostí, hypokalémií a hypofosfatémií.

Sledování funkce ledvin

Doporučení pro sledování funkce ledvin u pacientů bez renálních rizikových faktorů před a během léčby TDF jsou uvedena v tabulce 1 níže. U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

Tabulka 1: Sledování funkce ledvin u pacientů bez renálních rizikových faktorů

	Pře léčbou TDF	Během prvních 3 měsíců užívání TDF	>3 měsíce užívání TDF
Četnost	na začátku (výchozí stav)	po 2-4 týdnech a po 3 měsících	každých 3-6 měsíců
Parametr	clearance kreatininu	clearance kreatininu a sérový fosfát	clearance kreatininu a sérový fosfát

Pokud je sérový fosfát <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) nebo clearance kreatininu poklesla na <50 ml/min u kteréhokoli pacienta, který je léčen TDF, má být funkce ledvin znovu vyhodnocena během 1 týdne, včetně měření hladiny glukózy v krvi, hladiny draslíku v krvi a hladiny glukózy v moči. U pacientů s poklesem clearance kreatininu na < 50 ml/min nebo poklesem sérového fosfátu na <1,0 mg/l (0,32 mmol/l), nebo v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina, se má zvážit přerušení léčby TDF.

TDF se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků a léků vylučovaných stejnou cestou; je-li současné užívání nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden. U pacientů užívajících TDF současně s ritonavirem nebo proteázovými inhibitory potencovanými cobicistatem bylo hlášeno zvýšené riziko poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je nutná pečlivá monitorace funkce ledvin. U pacientů s renálními rizikovými faktory má být současné podání TDF a potencovaných proteázových inhibitorů pečlivě zváženo.

U pacientů s rizikovými faktory pro renální dysfunkci užívajících TDF byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAIDs) nebo kombinací více NSAIDs pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je TDF podáván současně s NSAIDs, je potřeba zvýšeně sledovat renální funkce.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se má TDF používat pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží její možné riziko, a doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin. TDF se vylučuje převážně ledvinami, a expozice tenofoviru je vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě omezených údajů z klinických studií se pacientům s mírnou poruchou funkce levin (clearance kreatininu 50 - 80 ml/min) doporučuje podávat TDF jednou denně. U pacientů s clearance kreatininu <50 ml/min se doporučuje k zajištění snížené denní dávky TDF podávání tenofovir disoproxylu 33 mg/g granule, včetně pacientů na hemodialýze, jak je uvedeno v tabulce 2. U pacientů, kteří nejsou schopni tenofovir disoproxyl 33 mg/g granule užívat, lze použít prodloužené dávkovací intervaly s využitím tenofovir disoproxylu 245 mg potahované tablety (tabulka 3).

Tabulka 2: Doporučené úpravy denních dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin

	Clearance kreatininu (ml/min)				Pacienti na hemodialýze*
	50–80	30–49*	20-29*	10-19*	
tenofovir disoproxyl granule	Podání 245 mg (7,5 odměrky granulí) jednou denně (úprava není nutná)	Podání 132 mg (4 odměrky granulí) jednou denně.	Podání 65 mg (2 odměrky granulí) jednou denně.	Podání 33 mg (1 odměrka granulí) jednou denně.	lze podat 16,5 mg (0,5 odměrky granulí) po dokončení 4hodinové hemodialýzy

* Tyto úpravy dávky nebyly potvrzeny klinickými studiemi. Proto je nutné pečlivě sledovat klinickou odpověď na léčbu a renální funkce. U pacientů s clearance kreatininu <10 ml/min, kteří nepodstupují hemodialýzu a kteří jsou léčeni tenofovir isoproxylem 33 mg/g granule, nelze dát žádná doporučení ohledně dávek.

Pokyny pro úpravu intervalu dávkování u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min užívajících tenofovir 245 mg potahované tablety a fixní kombinace obsahující TDF jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

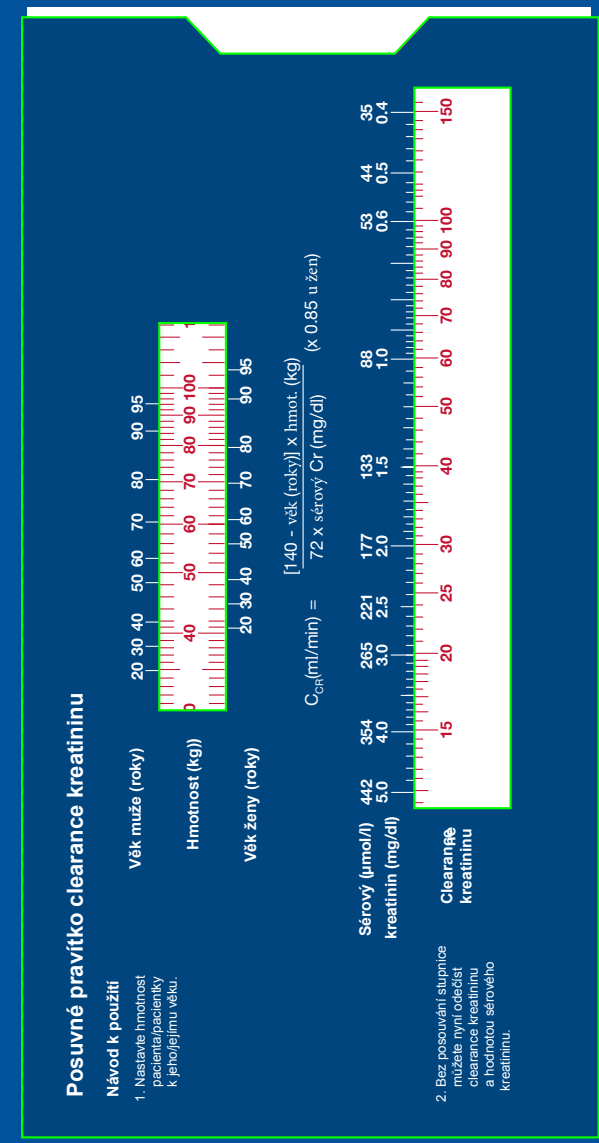
Tabulka 3: Úprava intervalu dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

	Clearance kreatininu (ml/min)			Pacienti na hemodialýze
	50–80	30–49	10–29	
Efavirenz/ Emtricitabine/ tenofovir disoproxil	Každých 24 hodin (úprava není nutná)	Užití u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/ min) není doporučeno		
emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir disoproxil ▽	Každých 24 hodin (úprava není nutná)	Užití u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/ min) není doporučeno		
emtricitabine/ tenofovir disoproxil	Každých 24 hodin (úprava není nutná)	Každých 48 hodin*	Užití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo hemodialyzovaných není doporučeno	
Tenofovir Disoproxyl 245 mg potahované tablety	každých 24 hodin (úprava není nutná	Pacientům, kteří nejsou schopni užívat tenofovir disoproxyl 33mg/g granule, lze podávat tenofovir disoproxyl 245 mg potahované tablety každých 48 hodin**	U pacientů, kteří nejsou schopni užívat tenofovir disoproxyl 33 mg/g granule a pro které není k dispozici alternativní léčba, je možné použít prodloužené intervaly mezi dávkami: Závažná porucha funkce ledvin - každých 72-96 hodin (dávkování dvakrát týdně); hemodialyzovaní pacienti -- každých 7 dní po ukončení cyklu hemodialýzy***	

Poznámky pod čarou naleznete na zaní straně.

Literatura:

[1] Marcellin P et al. AASLD 2012, Poster 374



GUIDE AREA, DO NOT PRINT

* Úprava intervalu dávkování emtricitabine/tenofovir disoproxylu se doporučuje u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min. Tento interval dávkování nebyl v klinických studiích dosud potvrzen, a proto musí být klinická odpověď na léčbu u těchto pacientů pečlivě sledována. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že prodloužený interval mezi dávkami není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a možnou nedostatečnou odpověď.
**Úprava intervalu dávkování tenofovir disoproxylu 245 mg potahované tablety u pacientů se středně závažnou (clearance kreatininu 30-49 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin nebyla v klinických studiích dosud potvrzena, a proto musí být klinická odpověď na léčbu u těchto pacientů pečlivě sledována. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že prodloužený interval mezi dávkami není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a možnou nedostatečnou odpověď.
***Týdenní dávkování obecně předpokládá 3 hemodialýzy týdně, každou v trvání přibližně 4 hodiny nebo kumulativní hemodialýzu po 12 hodinách. Není možné doporučit dávkování pro nehemodialyzované pacienty užívající tenofovir-isoproxyl-fumarát s clearance kreatininu < 10 ml/min.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky**

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

TENOFOVIR DISOPROXYL FUMARÁT

POMŮCKA MONITORINGU LEDVIN