

**Zasady kontroli czynności nerek u dorosłych pacjentów z HIV leczonych produktem
Tenofovir disoproxil Accord. Kalkulator suwakowy do obliczania klirensu
kreatyniny**

Pacjenci HIV-pozytywni mają zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, wymagających wyjściowego i późniejszego monitorowania. Swoiste zalecenia dla dorosłych pacjentów stosujących schematy leczenia w oparciu o tenofowir zostały wyszczególnione poniżej.

Istotne punkty do rozważenia

- ✓ Przed rozpoczęciem leczenia tenofowirem należy u wszystkich pacjentów sprawdzić klirens kreatyniny.
- ✓ Podczas terapii tenofowirem należy regularnie oceniać 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 nerkowych czynników ryzyka) (patrz tabela 1 poniżej).
- ✓ U pacjentów z ryzykiem upośledzenia funkcjonowania nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek.
- ✓ U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, tenofowir powinien być stosowany tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko; może istnieć konieczność dostosowania dziennej dawki tenofowiru (patrz tabela 2) lub wydłużenia odstępu między dawkami tenofowiru (patrz tabela 3).
- ✓ Należy rozważyć przerwanie stosowania tenofowiru u pacjentów z obniżeniem klirensu kreatyniny do <50 ml/min lub zmniejszeniem stężenia fosforanów w surowicy do $<1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem w przypadku postępującego spadku czynności nerek, gdy nie została zidentyfikowana inna przyczyna.
- ✓ Należy unikać stosowania tenofowiru równocześnie lub niedługo po zastosowaniu nefrotoksycznych produktów leczniczych.

Nerkowy profil bezpieczeństwa tenofowiru

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu tenofowiru do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności nerek, upośledzenia czynności nerek i tubulopatii proksymalnych (w tym zespół Fanconiego). U niektórych pacjentów obecność tubulopatii proksymalnych wiązała się z występowaniem miopatii, osteomalacji (objawiająca się bólem kości i rzadko przyczyniająca się do złamań), rabdomiolizy, osłabienia mięśni, hipokaliemii i hipofosfatemii.

Monitorowanie czynności nerek

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek u pacjentów bez nerkowych czynników ryzyka przed i podczas leczenia tenofowirem przedstawiono w tabeli 1 poniżej. U pacjentów z ryzykiem upośledzenia funkcjonowania nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Tabela 1: Monitorowanie czynności nerek u pacjentów bez nerkowych czynników ryzyka.

	Przed zastosowaniem tenofowiru	Podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia tenofowirem	Powyżej 3 miesięcy leczenia tenofowirem
Częstotliwość	Wyjściowo	Po 2 do 4 tygodniach i 3 miesiącach	Co 3 do 6 miesięcy
Parametr	Klirens kreatyniny	Klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy	Klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub klirens kreatyniny obniżył się do <50 ml/min u pacjenta otrzymującego tenofowir, czynność nerek powinna zostać poddana ponownej ocenie w ciągu 1 tygodnia, w tym należy oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu. Należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem u pacjentów, u których wystąpiło obniżenie klirensu kreatyniny do <50 ml/min lub zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy do $<1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) lub w przypadku postępującego spadku czynności nerek, gdy nie została zidentyfikowana inna przyczyna.

Należy unikać stosowania tenofowiru jednocześnie lub niedługo po zastosowaniu nefrotoksycznego produktu leczniczego i leków wydzielanych tą samą drogą. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, czynność nerek musi być kontrolowana co tydzień. Zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek opisywano u pacjentów otrzymujących tenofowir w skojarzeniu z inhibitorem proteazy z dodatkiem rytonawiru lub kobicystatu. Uważne monitorowanie czynności nerek jest wymagane w tej grupie pacjentów. U pacjentów z nerkowymi czynnikami ryzyka, jednoczesne podawanie tenofowiru ze wzmocnionym inhibitorem proteazy należy starannie rozważyć.

Przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu podawania dużej dawki lub wielu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem oraz z czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek. Jeśli tenofowir jest podawany jednocześnie z NLPZ, czynność nerek powinna być odpowiednio kontrolowana.

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek tenofowir powinien być stosowany tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem; zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek. Tenofowir jest eliminowany głównie przez nerki, a ekspozycja na tenofowir wzrasta u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ograniczone dane z badań klinicznych sugerują dawkowanie tenofowiru raz na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Podawanie dizoproksylu tenofowiru 33 mg/g w postaci granulatu w celu redukcji dziennej dawki tenofowiru zaleca się u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów dializowanych, jak pokazano w tabeli 2. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować dizoproksylu tenofowiru 33 mg/g w postaci granulatu, można zastosować wydłużenie odstępu dawkowania dizoproksylu tenofowiru 245 mg tabletki powlekane (tabela 3).

Tabela 2: Zalecane dzienne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

	Klirens kreatyniny (ml/min)				Pacjenci hemodializowani*
	50–80	30–49*	20-29*	10-19*	
Tenofowir 33 mg/g granulat	Podawanie 245 mg granulatu raz na dobę (nie ma konieczności odyfikacji dawki)	Podawanie 132 mg granulatu raz na dobę.	Podawanie 65 mg granulatu raz na dobę	Podawanie 33 mg granulatu raz na dobę	16,5 mg granulatu można podać po zakończeniu każdej 4-godzinnej haemodializy.

* Niniejsze dostosowanie dawki nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Dlatego odpowiedź kliniczna na leczenie oraz czynność nerek powinny być ściśle monitorowane. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów nie poddawanych hemodializie, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru 33 mg w postaci granulatu, przy klirensie kreatyniny <10 ml/min. Wytyczne dotyczące odstępu między dawkami u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min. przyjmujących dizoproksyl tenofowiru 245 mg tabletki powlekane oraz preparaty złożone zawierające dizoproksyl tenofowiru przedstawionon w tabeli 3 poniżej.

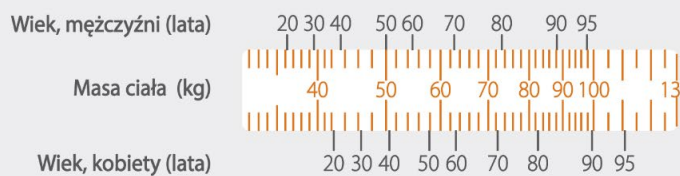
Tabela 3: Dostosowanie odstępu między dawkami u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

	Klirens kreatyniny (ml/min)			Pacjenci hemodializowani*
	50–80	30–49	10-29	
Tenofowir 245 mg tabletki powlekane	Co 24 godziny (nie ma konieczności modyfikacji)	U pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tenofowiru 33 mg/g w postaci granulatu można stosować tenofowir 245 mg tabletki powlekane co 48 godzin.**	U pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tenofowiru 33 mg/g w postaci granulatu i bez dostępnej alternatywnej metody leczenia, można stosować wydłużone odstępy między dawkami tabletek powlekanych 245 mg: ciężkie zaburzenia czynności nerek - co 72-96 godzin (dawkowania dwa razy w tygodniu). Pacjenci hemodializowani - co 7 dni po zakończeniu hemodializy **.	

SUWAK LOGARYTMICZNY KLIRENSU KREATYNY

Instrukcja użycia

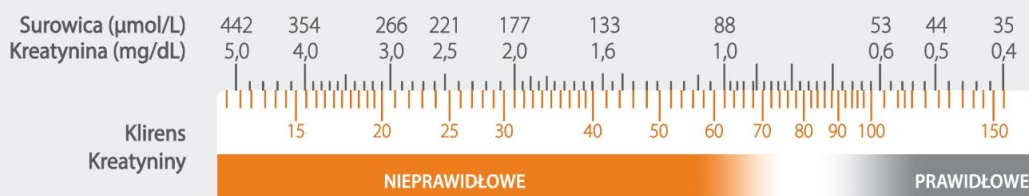
1. Ustawić masę ciała pacjenta i wiek.



$$C_{cr} (\text{mL/min}) = \frac{[140 - \text{Wiek (lata)}] \times \text{Masa (kg)}}{72 \times \text{Scr (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ jeśli kobieta})$$

C_{cr} - klirens kreatyniny
 Scr - stężenie kreatyniny w surowicy

2. Bez przesuwania skali można teraz odczytać stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny.



Proszę zauważyć, że jest to szacunkowa ocena klirensu kreatyniny i w pewnych sytuacjach może być niedokładna, np. u osób w podeszłym wieku, w przypadku skrajnych wartości BMI, przy szybko zmieniającej się czynności nerek.