

## **Zasady kontroli czynności nerek u młodzieży z HIV-1 leczonych produktem Tenofovir disoproxil Accord i wpływ tego leczenia na kości.**

Niniejsza broszura zawiera ważne wskazówki dotyczące postępowania w przypadku potencjalnego wpływu tenofowiru na nerki i kości u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat zakażonej HIV-1 oraz zalecenia dotyczące dawkowania tenofowiru w tej populacji.

### *Istotne punkty do rozważenia*

- ✓ W postępowaniu leczniczym u młodzieży zalecane jest podejście wielodyscyplinarne.
- ✓ Przed rozpoczęciem leczenia tenofowirem należy u wszystkich pacjentów sprawdzić klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy.
- ✓ 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).
- ✓ U pacjentów z ryzykiem upośledzenia funkcjonowania nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek.
- ✓ Tenofovir nie powinien być stosowany u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek.
- ✓ Należy dokonać ponownej oceny czynności nerek w ciągu 1 tygodnia, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi  $<3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l) podczas leczenia tenofowirem.
- ✓ Jeśli istnieje podejrzenie lub stwierdzono zaburzenia nerek, należy skonsultować się z nefrologiem w celu rozważenia przerwania terapii tenofowirem.
- ✓ Należy unikać stosowania tenofowiru równocześnie lub niedługo po zastosowaniu nefrotoksycznych produktów leczniczych.
- ✓ Tenofovir może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density - BMD). Wpływ działania tenofowiru związanego ze zmianami BMD na długofalowe zdrowie kości i przyszłe ryzyko złamań nie jest obecnie znany u młodzieży.

- ✓ Jeśli istnieje podejrzenie lub stwierdzono zaburzenia kości, należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

### *Postępowanie w przypadku wpływu na nerki*

Brak jednoznacznych danych dotyczących długoterminowego wpływu na kości i toksycznego uszkodzenia nerek. Ponadto nie można w pełni ustalić odwracalności uszkodzenia nerek. Zaleca się podejście wielodyscyplinarne, aby na podstawie analizy każdego przypadku odpowiednio rozważyć bilans korzyści/ryzyka leczenia, zdecydować o odpowiednim monitorowaniu w trakcie leczenia (w tym decyzja o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważyć potrzebę suplementacji.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu tenofowiru do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności nerek, upośledzenia czynności nerek i tubulopatie proksymalne (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.

Tenofowir nie jest zalecany do stosowania u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Leczenia tenofowirem nie należy rozpoczynać u młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Jeśli podczas stosowania tenofowiru u młodzieży pojawią się zaburzenia czynności nerek, leczenie należy przerwać.

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności nerek u nastoletnich 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

	<b>Przed zastosowaniem tenofowiru</b>	<b>Podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia tenofowirem</b>	<b>Powyżej 3 miesięcy leczenia tenofowirem</b>
<b>Częstotliwość</b>	Wyjściowo	Po 2 do 4 tygodniach i 3 miesiącach	Co 3 do 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 w surowicy wynosi  $<3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l), czynność nerek powinna zostać poddana ponownej ocenie w ciągu tygodnia, w tym należy oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu.

Jeśli istnieje podejrzenie lub wykryto zaburzenia nerek, należy skonsultować się z nefrologiem i rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem. Należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem 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 jednocześnie jest konieczne, czynność nerek należy kontrolować 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.

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

Tenofowir może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD). Obniżenie BMD zgłaszano u dzieci i młodzieży. U młodzieży, wartości Z-score obserwowane po 48 tygodniach u pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir były mniejsze niż wartości obserwowane u pacjentów, którzy otrzymywali placebo. U dzieci, wartości Z-score obserwowane po 48 tygodniach u pacjentów, którzy zostali przestawieni na tenofowir były mniejsze niż wartości obserwowane u pacjentów, którzy utrzymywali schemat leczenia zawierający stawudynę lub zydowudynę.

Wpływ działania tenofowiru związany ze zmianami BMD na długofalowe zdrowie kości i przyszłe ryzyko złamań nie jest obecnie znany.

Jeśli istnieje podejrzenie lub stwierdzono zaburzenia kości, należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

*Zalecenia dotyczące dawkowania tenofowiru u młodzieży*

Dizoproksyl tenofowiru jest zatwierdzony, w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, w leczeniu zakażenia wirusem HIV-1 u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat, z opornością na NRTI lub z toksycznością uniemożliwiającą zastosowanie leków pierwszego rzutu. Nie ma obecnie dostępnych danych u zakażonych HIV-1 dzieci poniżej 2 roku życia.

Poniższy preparat tenofowiru jest dostępny do stosowania u młodzieży w zależności od wieku i masy ciała:

<b>Wiek (lata)</b>	<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>Preparat tenofowiru (raz na dobę)</b>
12 do <18	≥35	245 mg tabletki