

**Zasady kontroli czynności nerek u pacjentów z WZW B leczonych produktem
Tenofovir disoproxil Accord.**

Kalkulator suwakowy do obliczania klirensu kreatyniny

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 klirensem kreatyniny <50 ml/min lub stężeniem fosforanów w surowicy $<1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Należy 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.

Badania dotyczące nerkowego profilu bezpieczeństwa tenofowiru w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B (WZW B)

W badaniach z udziałem pacjentów z wyrównaną WZW B, u $\leq 1,5\%$ pacjentów otrzymujących tenofowir przez 288 tygodni wystąpiły potwierdzone zdarzenia nerkowe ($\geq 0,5$ mg/dl wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy <2 mg/dl lub klirens kreatyniny <50 ml/min).

Nadzór nad bezpieczeństwem po wprowadzeniu do obrotu (wszystkie wskazania)

Zgłaszano 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
Częstość	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 u pacjenta otrzymującego tenofowir stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) lub klirens kreatyniny obniżył się do <50 ml/min, 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. 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 dziennie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Podawanie dizoproksylu tenofowiru 33 mg/g granulat w celu redukcji dziennej dawki tenofowiru zaleca się u dorosłych pacjentów z klirens 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	Podawanie 132 mg granulatu	Podawanie 65 mg granulatu	Podawanie 33 mg granulatu	16,5 mg granulatu można podać

	raz na dobę (nie ma konieczności modyfikacji dawki)	raz na dobę	raz na dobę	raz na dobę	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/g w postaci granulatu, z klirensiem kreatyniny <10 ml/min.

Wytyczne odnośnie dostosowania odstępu między dawkami u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min przedstawiono 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	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	

		tenofowir 245 mg tabletki powlekane co 48 godzin.**	tygodniu). Pacjenci hemodializowani - co 7 dni po zakończeniu hemodializy.**
--	--	-----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

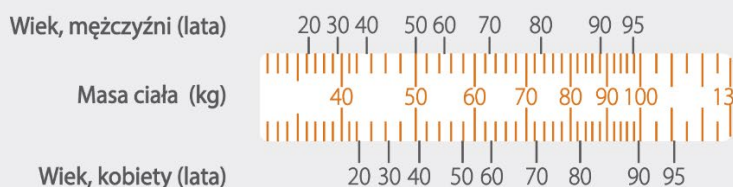
* Niniejsze dostosowanie odstępów między dawkami nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych, a odpowiedź kliniczna na leczenie powinna być ściśle monitorowana u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że wydłużenie odstępu między dawkami nie jest optymalne i może doprowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi.

** Przyjmując 3 zabiegi hemodializy tygodniowo, każdy trwający około 4 godziny lub po 12 godzinach skumulowanej hemodializy. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów nie poddawanych hemodializie, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru 245 mg tabletki powlekane, przy klirensie kreatyniny <10 ml/min.

SUWAK LOGARYTMICZNY KLIRENSU KREATYNY

Instrukcja użycia

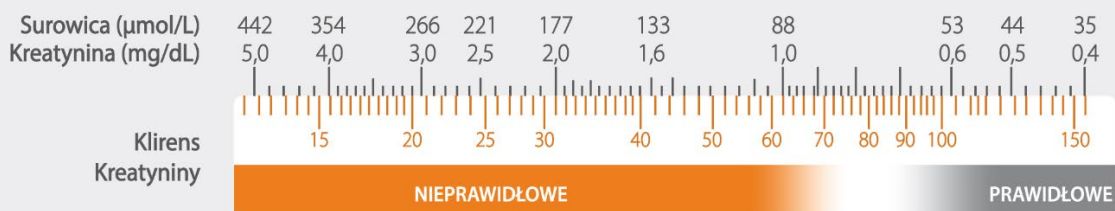
1. Ustawić masę ciała pacjenta i wiek.



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

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.