

**Zasady kontroli czynności nerek u młodzieży z WZW B 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 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B 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 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.
- ✓ 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 podczas nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania tenofowiru u dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu 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.

Nie zaleca się stosowania tenofowiru 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.

U pacjentów z ryzykiem upośledzenia funkcjonowania nerek wymagane jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Tabela 1: Monitorowanie czynności nerek u młodzieży 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, aby rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem. Należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, gdy nie ma innej zidentyfikowanej przyczyny.

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 należy kontrolować 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.

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

Tenofowir może spowodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD). Obniżenie BMD odnotowano u młodzieży zakażonej wirusem HBV. Wartości Z-score obserwowane po 72 tygodniach u pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir były mniejsze, niż wartości obserwowane u pacjentów otrzymujących placebo.

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 dizoproksylu tenofowiru u młodzieży*

Dizoproksyl tenofowiru 245 mg tabletki powlekane jest zatwierdzony do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i ważących  $\geq 35$  kg, z wyrównaną chorobą wątroby i potwierdzoną czynną chorobą immunologiczną, tj. obecność czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższona aktywność AlAT w surowicy i histologicznie potwierdzony czynny stan zapalny i (lub) włóknienie. Obecnie nie ma dostępnych danych u dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B w wieku od 2 do <12 lat lub o masie ciała <35 kg.