

Renalt overvåkingsverktøy (voksne pasienter)

HIV-positive pasienter har økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, og det krever overvåking av nyrene, både ved baseline og senere. For voksne pasienter som står på tenofovirdisoproksil (tenofovir disoproksil)-baserte regimer er spesifikke anbefalinger gitt nedenfor.

Viktige punkter som skal vurderes

- ✓ Kontroller kreatininclearance hos alle pasienter før oppstart av behandling med tenofovir-disoproksil
- ✓ Under behandling med tenofovir-disoproksil skal nyrefunksjonen (kreatininclearance og serumfosfat) vurderes regelmessig (etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten renale risikofaktorer) (se tabell 1 nedenfor)
- ✓ Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig med en hyppigere overvåking av nyrefunksjonen
- ✓ Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør tenofovirdisoproksil bare brukes dersom de potensielle fordelene med behandling er større enn potensiell risiko, og det kan være nødvendig å justere den daglige dosen med tenofovirdisoproksil (se tabell 2 på neste side) eller det kan bli nødvendig å forlenge doseringsintervallet med tenofovirdisoproksil (se tabell 3 på neste side)
- ✓ Vurder seponering av behandling med tenofovirdisoproksil hos pasienter der kreatininclearance er redusert til < 50 ml/min eller serumfosfat er redusert til $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Vurder også seponering av behandling med tenofovirdisoproksil i tilfelle av progressivt fall i nyrefunksjonen dersom det ikke er identifisert andre årsaker til dette
- ✓ Unngå samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler.

Tenofovir disoproksil renal sikkerhetsprofil

I kliniske studier og sikkerhetsoversikt etter markedsføring er det rapportert sjeldne tilfeller av nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom). Hos noen pasienter er proksimal renal tubulopati blitt forbundet med myopati, osteomalasi (kjennetegnet som skjelettsmerter som i sjeldne tilfeller bidrar til frakturer), rabdomyolyse, muskelsvakhet, hypokalemi og hypofosfatemi.

Overvåking av nyrefunksjon

Anbefalingene for overvåking av nyrefunksjonen hos pasienter uten renale risikofaktorer før og under behandling med tenofovirdisoproksil er gitt i tabell 1 nedenfor. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig med en hyppigere overvåking av nyrefunksjonen.

Tabell 1: Overvåking av nyrefunksjon hos pasienter uten renale risikofaktorer

	Før tenofovirdisoprosil	Under første 3 måneder på tenofovirdisoprosil	> 3 måneder på tenofovirdisoprosil
Frekvens	Ved baseline	Ved 2 til 4 uker og 3 måneder	Hver 3. til 6. måned
Parameter	Kreatininclearance	Kreatininclearance og serumfosfat	Kreatininclearance og serumfosfat

Dersom serumfosfat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er redusert til < 50 ml/min hos en pasient som får tenofovirdisoprosil, bør nyrefunksjonen evalueres på nytt i løpet av 1 uke, inkludert målinger av blodsukker, konsentrasjoner av kalium i blodet og glukose i urinen. Vurder seponering av behandling med tenofovirdisoprosil hos pasienter der kreatininclearance er redusert til < 50 ml/min eller serumfosfat er redusert til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) eller i tilfelle av progressivt fall i nyrefunksjonen dersom det ikke er identifisert andre årsaker til dette.

Bruk av tenofovir disoprosil bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av et nefrotoksisk legemiddel og legemidler som skilles ut samme veien. Dersom samtidig bruk er uunngåelig, må nyrefunksjonen overvåkes ukentlig. Det er rapportert høyere risiko for nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som får tenofovirdisoprosil i kombinasjon med en proteasehemmer som er forsterket med ritonavir eller kobicistat. Det er nødvendig med en nøye overvåking av nyrefunksjonen hos disse pasientene. Hos pasienter med renale risikofaktorer bør samtidig administrasjon av tenofovirdisoprosil og en forsterket proteasehemmer evalueres nøye.

Tilfeller av akutt nyresvikt etter oppstart av behandling med høydose eller flerdose ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er rapportert hos pasienter som blir behandlet med tenofovirdisoprosil og med risikofaktorer for renal dysfunksjon. Dersom tenofovirdisoprosil administreres samtidig med et NSAID, må det foretas adekvat overvåking av nyrefunksjonen.

Bruk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør tenofovirdisoprosil bare brukes dersom de potensielle fordelene med behandling er større enn potensiell risiko, og nøye overvåking av nyrefunksjonen anbefales. Tenofovirdisoprosil blir prinsipielt eliminert via nyrene, og eksponering for tenofovir øker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data fra kliniske studier støtter doseringen én gang daglig med tenofovirdisoprosil hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/min). Administrasjon av emtricitabin/tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulat for å gi en redusert daglig dose med tenofovirdisoprosil anbefales hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert hemodialysepasienter som vist i tabell 2. For pasienter som ikke kan ta emtricitabin/tenofovirdisoprosil 33 mg/g granulat kan forlengede doseringsintervaller med emtricitabin/tenofovirdisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter brukes (tabell 3).

Tabell 2: Anbefalte daglige dosejusteringer for pasienter med nedsatt nyrefunksjon

	Kreatininclearance (ml/min)				Hemodialysepasienter*
	50–80	30–49*	20–29*	10–19*	
Tenofovirdisoproksil 33 mg/g granulat	Administrasjon av 245 mg (7,5 skjeer) granulat én gang daglig (ingen justering nødvendig).	Administrasjon av 132 mg (4 skjeer) granulat én gang daglig.	Administrasjon av 65 mg (2 skjeer) granulat én gang daglig.	Administrasjon av 33 mg (1 skje) granulat én gang daglig.	16,5 mg (0,5 skje) granulat kan administreres etter fullført hemodialyseøkt 4 time.

*Disse dosejusteringene er ikke bekreftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunksjon overvåkes nøye. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for pasienter uten hemodialyse som får emtricitabin/tenofovirdisoproksil 33 mg/g granulat med kreatininclearance < 10 ml/min.

Retningslinjer for justering av doseringsintervall for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min som tar emtricitabin/tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter og faste dosekombinasjoner som inneholder tenofovirdisoproksil er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Justeringer av doseringsintervaller for pasienter med nedsatt nyrefunksjon

	Kreatininclearance (ml/min)			Hemodialysepasienter
	50–80	30–49	10–29	
Atripla	Hver 24. time (ingen justering nødvendig)	Ikke anbefalt til bruk hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min)		
Eviplera	Hver 24. time (ingen justering nødvendig)	Ikke anbefalt til bruk hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min)		
Emtricitabin/ Tenofovir disoproksil	Hver 24. time (ingen justering nødvendig)	Hver 48. time*	Ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos hemodialysepasienter	
Tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter	Hver 24. time (ingen justering nødvendig)	For pasienter som ikke kan ta emtricitabin/tenofovir disoproksil 33 mg/g granulat kan administrasjon av emtricitabin/tenofovir disoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter hver 48. time brukes**	For pasienter som ikke kan ta emtricitabin/tenofovirdisoproksil 33 mg/g granulat og som ikke har noen alternative behandlinger tilgjengelig, kan forlengede doseringsintervaller med 245 mg filmdrasjerte tabletter brukes: Alvorlig nedsatt nyrefunksjon – hver 72.-96. time (dosering to ganger i uken). Hemodialysepasienter – hver 7. dag etter fullført hemodialyseøkt.***	

* Justering av doseintervall for tenofovirdisoproksil anbefales for pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min. Justeringen av doseintervall er ikke bekreftet i kliniske studier, og klinisk respons på behandlingen bør overvåkes nøye hos disse pasientene. Begrensede kliniske studiedata antyder at det forlengede doseintervallet ikke er optimalt og kan føre til økt toksisitet og mulig utilstrekkelig respons.

** Justeringen av doseintervallet med emtricitabin/tenofovir disoproksil 245 mg filmdrasjerte tabletter hos pasienter

med moderat (kreatininclearance 30 til 49 ml/min) og alvorlig (under 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon ikke er bekreftet i kliniske studier, og kliniske respons på behandling bør overvåkes nøye hos disse pasientene. Begrensede kliniske studiedata antyder at det forlengede doseintervallet ikke er optimalt og kan føre til økt toksisitet og mulig utilstrekkelig respons.

*** Forutsatt 3 hemodialyseøkter hver uke, hver av ca. 4 timers varighet eller etter 12 timers kumulativ hemodialyse. Ingen doseringsanbefalinger kan gis pasienter uten hemodialyse som får emtricitabin/tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter med kreatininclearance < 10 ml/min.