

Anbefalinger for helsepersonell med hensyn til håndtering av renale bivirkninger og dosejusteringer ved forskrivning av tenofovirdisoproksilfumarat til voksne pasienter

HIV-positive pasienter har økt risiko for nedsatt nyrefunksjon, og overvåking av nyrene er nødvendig ved oppstart (baseline) og under behandlingen. Anbefalinger for voksne pasienter på regimer basert på tenofovirdisoproksilfumarat (TDF) er beskrevet nedenfor.

Viktige punkt å ta med i vurderingen

- Sjekk kreatininclearance hos alle pasienter før oppstart av behandling med TDF
- Under behandlingen med TDF skal nyrefunksjonen (kreatininclearance og serumfosfat) kontrolleres regelmessig (etter 2-4 behandlingsuker, etter 3 måneder med behandling og deretter hver 3.-6. måned hos pasienter uten renale risikofaktorer) (se tabell 1 nedenfor)
- Hyppigere overvåking av nyrefunksjonen er nødvendig hos alle pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon
- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, skal TDF kun brukes hvis potensielle fordeler av behandlingen oppveier potensiell risiko, og det kan hende at den daglige dosen TDF må justeres (se tabell 2 på neste side) eller doseintervallet må forlenges (se tabell 3 på neste side)
- Vurder å avbryte TDF-behandlingen hos pasienter med kreatininclearance <50 ml/minutt eller serumfosfat <1,0 mg/dl (0,32 mmol/liter).
- Vurder også å avbryte TDF-behandlingen ved gradvis reduksjon i nyrefunksjonen når ingen andre årsaker er påvist.
- Unngå samtidig eller nylig bruk av nefrotoksiske legemidler

Renal sikkerhetsprofil for TDF

I kliniske studier med TDF og overvåking etter markedsføring er det i sjeldne tilfeller rapportert nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon og proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconi syndrom). Hos enkelte pasienter har proksimal renal tubulopati vært forbundet med myopati, osteomalasi (uttrykt som skjelettsmerter og i sjeldne tilfeller kan føre til beinbrudd), rbdomyolyse, muskelsvakhet, hypokalemi og hypofosfatemi.

Overvåking av nyrefunksjonen

Anbefalinger med hensyn til overvåking av nyrefunksjonen hos pasienter uten renale risikofaktorer før og under behandling med TDF er angitt i tabell 1 nedenfor. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig med hyppigere overvåking av nyrefunksjonen.

Tabell 1:

Overvåking av nyrefunksjonen hos pasienter uten renale risikofaktorer

	Før TDF-behandling	Under de første 3 månedene med TDF	>3 måneder med TDF
Hyppighet	Ved baseline	Ved 2-4 uker og etter 3 måneder	Hver 3.-6. måned
Parameter	Kreatininclearance	Kreatininclearance og serumfosfat	Kreatininclearance og serumfosfat

Ved serumfosfat <1,5 mg/dl (0,48 mmol/liter) eller kreatininclearance <50 ml/minutt hos enhver pasient som får TDF, skal nyrefunksjonen revurderes innen 1 uke, inkludert måling av blodsukker, kalium i blodet og glukosekonsentrasjoner i urin. Det bør også vurderes om TDF-behandlingen skal avbrytes hos pasienter med kreatininclearance <50 ml/minutt, serumfosfat <1,0 mg/dl (0,32 mmol/liter) eller ved gradvis reduksjon i nyrefunksjonen når ingen andre årsaker er påvist.

Bruk av TDF skal unngås ved samtidig eller nylig bruk av et nefrotoksiske legemiddel og legemidler som utskilles via samme vei. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, må nyrefunksjonen overvåkes ukentlig. Det er rapportert en høyere risiko for nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som får TDF i kombinasjon med ritonavir eller kobicistatforsterket proteasehemmer. Nøye overvåking av nyrefunksjonen er nødvendig hos disse pasientene. Hos pasienter med renale risikofaktorer, skal samtidig administrering av TDF med en forsterket proteasehemmer vurderes nøye.

Tilfeller av akutt nyresvikt etter oppstart med høye doser eller flere ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er rapportert hos pasienter behandlet med TDF og med risikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon. Ved samtidig administrering med et NSAID, skal nyrefunksjonen overvåkes i tilstrekkelig grad.

Bruk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, skal TDF kun brukes hvis potensielle fordeler av behandlingen oppveier potensiell risiko, og tett oppfølging av nyrefunksjonen anbefales. TDF elimineres hovedsakelig via nyrene og eksponeringen for tenofovir øker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data fra kliniske studier støtter TDF-dosering én gang daglig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt). Administrering av

tenofoviridisoprosil 33 mg/g granulat for å gi en redusert daglig dose av TDF anbefales hos voksne pasienter med kreatininclearance <50 ml/minutt, inkludert hemodialysepasienter, som vist i tabell 2. Hos pasienter som ikke klarer å ta tenofoviridisoprosil 33 mg/g granulat, kan doseintervallene forlenges ved å bruke tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter (tabell 3).

Tabell 2:

Anbefalt justering av daglig dose hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Tenofovir- disoprosil granulat	Kreatininclearance (ml/minutt)				Hemodialyse- pasienter*
	50 - 80	0 - 49*	20 - 29*	10 - 19*	
	Administrering av 245 mg (7,5 måleskjeer) med granulat én gang daglig (dosejustering ikke nødvendig)	Administrering av 132 mg (4 måleskjeer) med granulat én gang daglig	Administrering av 65 mg (2 måleskjeer) med granulat én gang daglig	Administrering av 33 mg (1 måleskje) med granulat én gang daglig	16,5 mg (0,5 måleskje) med granulat kan administreres etter fullføring av hver 4. time med hemodialyse

*Disse dosejusteringene er ikke bekreftet i kliniske studier. Klinisk respons for behandling av nyrefunksjonen bør derfor overvåkes nøye. Det kan ikke gis doseringsanbefalinger for pasienter som ikke gjennomgår dialyse og som får tenofoviridisoprosil 33 mg/g granulat og som har kreatininclearance <10 ml/minutt.

Retningslinjer for justering av doseintervallet hos pasienter med kreatininclearance <50 ml/minutt som bruker tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter og faste dosekombinasjoner som inneholder tenofoviridisoprosilfumarat er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3:

Justering av doseintervallet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

	Kreatininclearance (ml/minutt)			Hemodialysepasienter
	50 - 80	30 - 49	10 - 29	
efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoprosil	Hver 24. time dosejustering ikke nødvendig	Ikke anbefalt for bruk hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt)		
emtricitabin/rilpivirin/ tenofoviridisoprosil	Hver 24. time (dosejustering ikke nødvendig)	Ikke anbefalt for bruk hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt)		
emtricitabin/ tenofoviridisoprosil	Hver 24. time (dosejustering ikke nødvendig)	Hver 48. time*	Ikke anbefalt for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt) eller hos hemolysepasienter	
tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter	Hver 24. time (dosejustering ikke nødvendig)	Hos pasienter som ikke kan bruke tenofoviridisoprosil 33 mg/g granulat, kan tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter administreres hver 48. time**	Hos pasienter som ikke kan bruke tenofoviridisoprosil 33 mg/g granulat og hvor ingen alternativ behandling er tilgjengelig, kan forlenget doseintervall med bruk av 245 mg filmdrasjerte tabletter brukes: alvorlig nedsatt nyrefunksjon – hver 72.–96. time (dosering 2 ganger i uken). Hemodialysepasienter – hver 7. dag etter fullføring av en hemodialyse.***	

* Justering av doseintervallet for emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat anbefales for pasienter med kreatininclearance på 30-49 ml/minutt. Denne justeringen av doseintervallet er ikke bekreftet i kliniske studier, og klinisk respons på behandling bør overvåkes nøye hos disse pasientene. Begrensede data fra kliniske studier tyder på at det forlengede doseintervallet ikke er optimalt, og kan resultere i økt toksisitet og muligens utilstrekkelig respons.

** Justering av doseintervallet for tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (<30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt bekreftet i kliniske studier, og klinisk respons på behandlingen bør overvåkes nøye hos disse pasientene. Begrensede data fra kliniske studier tyder på at det forlengede doseintervallet ikke er optimalt, og kan resultere i økt toksisitet og muligens utilstrekkelig respons.

*** Antatt 3 hemodialyseøkter per uke, hver med omtrent 4 timers varighet, eller etter 12 timer kumulativ hemodialyse. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for pasienter som ikke gjennomgår hemodialyse og som fikk tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjerte tabletter og som har kreatininclearance <10 ml/minutt.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Meldeskjema ligger på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema.