

ANBEFALINGER TIL LÆGER OG SUNDHEDSPERSONALE VEDRØRENDE NYREFUNKTION OG DOSISJUSTERING HOS VOKSNE PATIENTER, DER FÅR TENOFOVIRDISOPROXILFUMARAT

HIV-positive patienter har øget risiko for at få nedsat nyrefunktion, hvilket kræver monitorering af nyrefunktionen både før og under behandlingen. Særlige anbefalinger til voksne patienter, der får et tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)-baseret regime, er angivet nedenfor.

Vigtige punkter

- ✓ Kontroller alle patienters kreatinin-*clearance*, før TDF-behandlingen initieres
- ✓ I løbet af TDF-behandlingen skal nyrefunktion (kreatinin-*clearance* og serumphosphat) kontrolleres regelmæssigt (efter 2-4 ugers behandling, efter 3 måneders behandling og derefter hver 3.-6. måned hos patienter uden renale risikofaktorer) (se Tabel 1 nedenfor)
- ✓ Hyppigere kontrol af nyrefunktionen er nødvendig hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion
- ✓ TDF bør kun anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen opvejer de potentielle risici. Derudover skal den daglige TDF-dosis muligvis justeres (se Tabel 2 på næste side) eller doseringsintervallet for TDF forlænges (se Tabel 3 på næste side)
- ✓ Det bør overvejes at afbryde TDF-behandlingen hos patienter, hvor kreatinin-*clearance* er faldet til <50 ml/min eller serumphosphat er faldet til <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde TDF-behandlingen i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager
- ✓ Samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler bør undgås

TDF's renale sikkerhedsprofil

Både i kliniske studier med TDF og ved sikkerhedsovervågning efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af nyresvigt, nedsat nyrefunktion og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom). Hos nogle patienter var proksimal tubulopati associeret med myopati, osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer), rhabdomyolyse, muskelsvaghed, hypokalixæmi og hypofosfatæmi.

Monitorering af nyrefunktion

Anbefalinger for monitorering af nyrefunktion hos patienter uden renale risikofaktorer inden og under TDF-behandling er vist i nedenstående Tabel 1. Hyppigere kontrol af nyrefunktionen er nødvendig hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion.

Tabel 1: Monitorering af nyrefunktion hos patienter uden renale risikofaktorer

	Før TDF-behandling	I løbet af de første 3 måneder af TDF-behandlingen	Efter de første 3 måneder af TDF-behandlingen
Hyppighed	Ved <i>baseline</i>	Efter 2-4 uger og efter 3 måneder	Hver 3.-6. måned
Parameter	Kreatinin- <i>clearance</i>	Kreatinin- <i>clearance</i> og serumphosphat	Kreatinin- <i>clearance</i> og serumphosphat

Hvis serumphosphat er <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatinin-*clearance* reduceres til <50 ml/min hos enhver patient, der behandles med TDF, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, inklusive måling af glucose- og kaliumkoncentrationen i blodet samt uringlucose. Det bør også overvejes at afbryde TDF-behandlingen hos patienter, hvor kreatinin-*clearance* er faldet til <50 ml/min eller serumphosphat er faldet til <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) eller i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager. Brug af TDF bør undgås ved samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler og

lægemidler, som udskilles via det samme system. Hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen. En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik TDF i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter. Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af TDF sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje. Hos patienter i behandling med TDF med risikofaktorer for renal dysfunktion er der rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) ved høj dosis eller med flere NSAID'er. Hvis TDF administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

Brug ved nedsat nyrefunktion

TDF bør kun anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at opveje de potentielle risici, og tæt monitorering af nyrefunktionen anbefales. TDF udskilles primært gennem nyrerne og eksponeringen for tenofovir øges hos patienter med nedsat nyrefunktion. Begrænsede data fra kliniske studier understøtter én daglig dosis TDF hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50–80 ml/min). Administration af tenofovirdisoproxil 33 mg/g granulat med henblik på at give en reduceret daglig TDF-dosis anbefales til voksne patienter med kreatinin-clearance <50 ml/min, herunder hæmodialysepatienter (vist i Tabel 2). Til patienter, der ikke kan tage tenofovirdisoproxil 33 mg/g granulat, kan tenofovirdisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes med forlængede doseringsintervaller (se Tabel 3).

Tabel 2: Anbefalet daglig dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion

	Kreatinin-clearance (ml/min)				Hæmodialysepatienter*
	50–80	30–49*	20–29*	10–19*	
tenofovirdisoproxil-granulat	Administration af 245 mg (7,5 måleskeer) granulat en gang dagligt (justering ikke nødvendig)	Administration af 132 mg (4 måleskeer) granulat en gang dagligt.	Administration af 65 mg (2 måleskeer) granulat en gang dagligt.	Administration af 33 mg (1 måleske) granulat en gang dagligt.	16,5 mg (0,5 måleske) granulat en gang dagligt kan administreres efter afslutning af hver 4-timers hæmodialysesession.

*Disse dosisjusteringer er ikke bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt. Der kan ikke gives nogle dosisbefalinger til ikke-hæmodialysepatienter, der får tenofovirdisoproxil 33 mg/g granulat, med kreatinin-clearance <10 ml/min.

Retningslinjerne for dosisintervaljustering hos patienter med kreatinin-clearance <50 ml/min, der får tenofovirdisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter og fastdosiskombinationer indeholdende tenofovirdisoproxilfumarat, er vist i nedenstående Tabel 3.

Tabel 3: Dosisintervaljustering hos patienter med nedsat nyrefunktion

	Kreatinin-clearance (ml/min)			Hæmodialyse-patienter
	50–80	30-49	10-29	
efavirenz/ emtricitabin/ tenofoviridisoproxil	Hver 24. time (dosisjustering er ikke nødvendig)	Anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <50 ml/min)		
emtricitabin/ rilpivirin/ tenofoviridisoproxil ▼	Hver 24. time (dosisjustering er ikke nødvendig)	Anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <50 ml/min)		
emtricitabin/ tenofoviridisoproxil	Hver 24. time (dosisjustering er ikke nødvendig)	Hver 48. time*	Anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <30 ml/min) eller til hæmodialysepatienter	
tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter	Hver 24. time (dosisjustering er ikke nødvendig)	Til patienter, der ikke kan tage tenofoviridisoproxil 33 mg/g granulat kan tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes hver 48. time**	Til patienter, der ikke kan tage tenofoviridisoproxil 33 mg/g granulat, og til hvem der ikke er alternativ behandling tilgængelig, kan 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes med følgende forlængede doseringsintervaller: Svært nedsat nyrefunktion – hver 72.–96. time (dosering to gange ugentligt). Hæmodialysepatienter – hver 7. dag efter afslutning af en hæmodialysesession.***	

* Doseringsintervaljustering af emtricitabin/tenofoviridisoproxil anbefales til patienter med kreatinin-clearance 30-49 ml/min. Denne doseringsintervaljustering er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling monitoreres tæt hos disse patienter. Begrænsede kliniske studier antyder, at forlænget doseringsinterval ikke er optimalt, og at det kan resultere i øget toksicitet og muligt inadækvat respons.

** Doseringsintervaljustering af tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter hos patienter med moderat (kreatinin-clearance 30-49 ml/min) og svært (under 30 ml/min) nedsat nyrefunktion er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling monitoreres tæt hos disse patienter. Begrænsede kliniske studier antyder, at forlænget doseringsinterval ikke er optimalt, og at det kan resultere i øget toksicitet og muligt inadækvat respons.

*** Forudsætter 3 hæmodialysesessioner om ugen, hver af ca. 4 timers varighed eller 12 timers kumulativ hæmodialyse. Der kan ikke gives nogle dosisbefalinger til ikke-hæmodialyse-patienter, der får tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter, med kreatinin-clearance <10 ml/min.

▼ Dette lægemiddel er på nuværende tidspunkt underlagt supplerende overvågning vist ved en omvendt sort trekant. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger ved tenofoviridisoproxil til Lægemiddelmiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem.