

Instruktioner till hälso- och sjukvårdspersonal gällande hantering av njurfunktion samt dosjustering hos vuxna patienter som behandlas med tenofovirdisoproxilfumarat

Hiv-positiva patienter löper ökad risk för nedsatt njurfunktion, vilket kräver övervakning av njurfunktionen innan behandlingen sätts in och under behandlingen. Nedan finns en detaljerad beskrivning av rekommendationerna för vuxna patienter som genomgår behandling innehållande tenofovirdisoproxilfumarat (TDF).

Viktiga punkter som bör beaktas

- Kontrollera kreatininclearance för alla patienter innan TDF-behandlingen påbörjas.
- Under behandling med TDF ska njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) kontrolleras regelbundet (efter 2-4 veckors användning, efter 3 månaders användning och därefter var tredje till var sjätte månad hos patienter utan riskfaktorer för njursjukdom) (se tabell 1 nedan).
- Hos patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion krävs tätare kontroll av njurfunktionen.
- TDF ska endast användas till patienter med nedsatt njurfunktion om de eventuella fördelarna av behandlingen överväger de eventuella riskerna. Dygnsdosen av TDF kan behöva justeras (se tabell 2 på nästa sida) och dosintervallet för TDF förlängas (se tabell 3 på nästa sida).
- Man bör överväga att avbryta behandling med TDF hos patienter med kreatininclearance sänkt till < 50 ml/min eller serumfosfat sänkt till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med TDF vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.
- Användning av TDF bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel

Renal säkerhetsprofil för TDF

I kliniska studier för TDF och i säkerhetsuppföljning efter introduktion på marknaden har sällsynta fall av njursvikt, nedsatt njurfunktion och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) rapporterats. Hos vissa patienter har proximal renal tubulopati varit förknippat med myopati, osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer), rbdomyolys, muskelsvaghet, hypokalemi och hypofosfatemi.

Övervakning av njurfunktionen

I tabell 1 nedan presenteras rekommendationerna för övervakning av njurfunktionen före och under TDF-behandling hos patienter utan riskfaktorer för njursjukdom. Hos patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion krävs tätare kontroll av njurfunktionen.

Tabell 1: Övervakning av njurfunktionen hos patienter utan riskfaktorer för njursjukdom

	Före TDF-behandling	Under de tre första behandlingsmånaderna med TDF	Efter tre behandlingsmånader med TDF
Frekvens	Vid baseline	Efter 2–4 veckors användning och efter 3 månaders användning	Med 3–6 månaders mellanrum
Parameter	Kreatininclearance	Kreatininclearance och serumfosfat	Kreatininclearance och serumfosfat

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min hos patienter som får TDF bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av koncentrationer av blodglukos, blodkalium och uringlukos. Man bör överväga att avbryta behandling med TDF hos patienter med kreatininclearance sänkt till < 50 ml/min eller serumfosfat sänkt till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med TDF vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Användning av TDF bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel eller läkemedel som utsöndras via samma väg. Om samtidig behandling inte kan undvikas bör njurfunktionen övervakas varje vecka. En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som får TDF i kombination med en ritonavir- eller kobicistatförstärkt proteashämmare. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs hos dessa patienter. Hos patienter med renala riskfaktorer bör samtidig administrering av TDF med en förstärkt proteashämmare övervägas omsorgsfullt. Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med TDF och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om TDF administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

TDF ska endast användas till patienter med nedsatt njurfunktion om de eventuella fördelarna av behandlingen överväger de eventuella riskerna. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas. TDF elimineras huvudsakligen via njurarna och exponeringen för tenofovir ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering av TDF en gång dagligen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min).

Till vuxna patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inklusive hemodialyspatienter, rekommenderas administrering av tenofovir-disoproxil 33 mg/g granulat för att möjliggöra en minskning av dygnsdosen för TDF (se tabell 2). Patienter som inte kan använda tenofovir-disoproxil 33 mg/g granulat kan ges tenofovir-disoproxil 245 mg filmdragerade tabletter med förlängt dosintervall (tabell 3).

Tabell 2: Rekommenderad justering av dygnsdosen till patienter med nedsatt njurfunktion

tenofovir-disoproxil granulat	Kreatininclearance (ml/min)				Hemodialys- patienter*
	50 - 80	0 - 49*	20 - 29*	10 - 19*	
	Administrering av 245 mg som granulat (7,5 skopor) en gång dagligen (ingen justering krävs)	Administrering av 132 mg som granulat (4 skopor) en gång dagligen.	Administrering av 65 mg som granulat (2 skopor) en gång dagligen.	Administrering av 33 mg som granulat (1 skopa) en gång dagligen.	16,5 mg som granulat (0,5 skopa) kan administreras efter varje 4 timmars fullföljd hemodialysomgång.

* Dessa dosjusteringar har inte bekräftats i kliniska studier. Det kliniska behandlingssvaret och njurfunktionen skall därför övervakas noggrant. Inga dosrekommendationer för tenofovir-disoproxil 33 mg/g granulat kan ges för patienter som inte får hemodialys och som har kreatininclearance < 10 ml/min.

I tabell 3 nedan finns riktlinjer för justering av dosintervallet till patienter med kreatininclearance under 50 ml/min som använder tenofovir-disoproxil 245 mg filmdragerade tabletter och fasta kombinationer innehållande tenofovir-disoproxilfumarat.

Tabell 3: Justering av dosintervallet till patienter med nedsatt njurfunktion

	Kreatininclearance (ml/min)			Hemodialyspatienter
	50 - 80	30 - 49	10 - 29	
efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil	Var 24:e timme (ingen justering krävs)	Rekommenderas inte för användning hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min)		
emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil	Var 24:e timme (ingen justering krävs)	Rekommenderas inte för användning hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min)		
emtricitabin/tenofovir-disoproxil	Var 24:e timme (ingen justering krävs)	Var 48:e timme*	Rekommenderas inte för användning hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) eller till hemodialyspatienter	
tenofovir-disoproxil 245 mg filmdragerade tabletter	Var 24:e timme (ingen justering krävs)	Patienter som inte kan använda tenofovir-disoproxil 33 mg/g granulat kan ges tenofovir-disoproxil 245 mg filmdragerade tabletter med 48 timmars dosintervall**	Patienter som inte kan använda tenofovir-disoproxil 33 mg/g granulat och som inte har några andra behandlingsalternativ kan ges tenofovir-disoproxil 245 mg filmdragerade tabletter med förlängt dosintervall: Svårt nedsatt njurfunktion – 72–96 timmars dosintervall (dosering två gånger per vecka). Hemodialyspatienter – med 7 dagars intervall efter fullföljd hemodialysomgång.***	

* Justering av dosintervallet för Emtricitabin/tenofovir-disoproxil rekommenderas om patientens kreatininclearance är 30–49 ml/min. Denna justering av dosintervall har inte bekräftats i kliniska studier och det kliniska behandlingssvaret ska övervakas noga hos dessa patienter. Begränsade data från kliniska studier tyder på att det förlängda dosintervallet inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och eventuellt till ett otillräckligt svar.

** Justeringen av dosintervallet för tenofovir-disoproxil 245 mg filmdragerade tabletter hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) har inte bekräftats i kliniska studier och det kliniska behandlingssvaret ska därför övervakas noggrant hos dessa patienter. Begränsade data från kliniska studier tyder på att det förlängda dosintervallet inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och eventuellt till ett otillräckligt svar.

*** Under antagande att patienten genomgår tre hemodialysomgångar per vecka, av vilka var och en varar cirka 4 timmar, eller efter 12 timmar av kumulativ hemodialys. Inga dosrekommendationer för tenofovir-disoproxil 245 mg filmdragerade tabletter kan ges för patienter som inte får hemodialys och som har kreatininclearance < 10 ml/min.

▼ Den svarta triangeln med spetsen nedåt betyder att detta läkemedel för närvarande är föremål för utökad övervakning. Varje misstänkt biverkning för tenofovir-disoproxil ska rapporteras till Läkemedelsverket via det nationella rapporteringssystemet.